

Contribution à l'Etude
de la Belladone
et en particulier
de ses Alcaloïdes Totaux
(Bellafoline)
dans les Etats Parkinsoniens

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri BOURGEOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à NEVERS (Nièvre), le 4 Octobre 1903

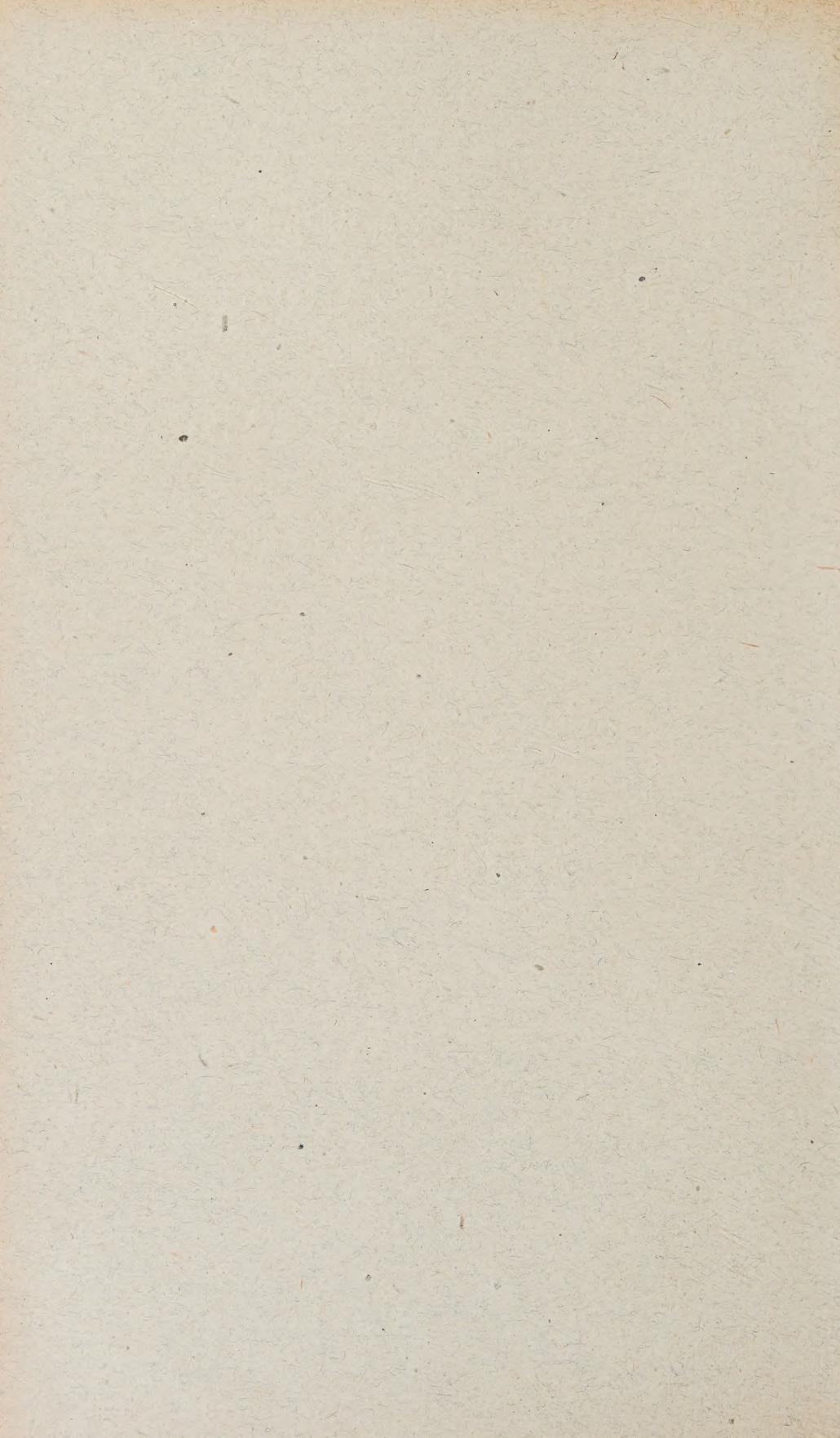


LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1926



CONTRIBUTION à L'ETUDE de la BELLADONE
et en PARTICULIER de ses ALCALOÏDES
TOTAUX (BELLAFOLINE)
dans les ETATS PARKINSONIENS

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 17

Contribution à l'Etude
de la Belladone
et en particulier
de ses Alcaloïdes Totaux
(Bellafofine)
dans les Etats Parkinsoniens

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri BOURGEOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à NEVERS (Nièvre), le 4 Octobre 1903



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. H. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. X.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants	VILLARD
Clinique des maladies des femmes	LANNOIS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ROCHET
Clinique des maladies des voies urinaires	NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	CLUZET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	HUGOUNENQ
Chimie biologique et médicale	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BRETIN
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie pathologique	PATEL
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ETIENNE-MARTIN
Médecine légale	COURMONT (P.)
Hygiène	X.
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	LEULIER
Pharmacie,	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.
GARIN	CORDIER (V.)	SANTY
TRILLAT	ROUBIER	DUNET
SARVONAT	FAVRE	CHALIER (André)
FLORENCE (G.)	BONNET	CHALIER (Joseph)
ROCHAIX	RHENTER	NOEL
	MAZEL	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PIC, président ; PIERY, assesseur

CORDIER et ROUBIER agrégés

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

ALEXIS BENDOUX

Son absence, en ce jour, nous est
particulièrement douloureuse. Que ce
travail soit pour lui l'expression de
notre pieux souvenir.

A MES CHERS DISPARUS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma tendre
affection et de ma profonde recon-
naissance.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC
Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le grand honneur de
présider notre Thèse. Confiant en son
indulgence pour les imperfections de
ce travail, nous le lui offrons comme
un faible témoignage de notre pro-
fond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FROMENT
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERIEL
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT
Chef des Travaux pratiques de Thérapeutique
à la Faculté

A MESSIEURS LES MEMBRES DE MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A MES CHEFS ET A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA BELLADONE
ET EN PARTICULIER DE SES ALCALOÏDES
TOTAUX (BELLAFOLINE)
DANS LES ETATS PARKINSONIENS

Introduction

*La thérapeutique est la conclusion et la synthèse
de la médecine .. Une science est d'autant
plus belle, d'autant plus féconde qu'elle a
pour but le soulagement des misères hu-
maines.*

A. GILBERT.

Le progrès et le besoin de nouveauté ont souvent poussé le thérapeute vers des recherches sans cesse plus complexes; parfois, il a vu le succès couronner ses efforts, plus souvent, il a dû abandonner de vaines espérances pour revenir aux acquisitions lentes, mais combien sûres de la vieille expérience de ses prédécesseurs.

Ce retour en arrière n'exclut pas le progrès, et, reprendre une méthode, c'est souvent la perfectionner. De nombreuses médications restées dans l'oubli n'ont pas révélé tous leurs secrets; nous devons épuiser entièrement le pouvoir de chacune d'elle : « L'expérimentateur au laboratoire, le clinicien au lit du malade, l'un et l'autre établissant les ponts les plus nombreux possibles entre les deux rives s'adonneront à cette besogne. »

Nous devons beaucoup aux anciens. Ils nous ont légué la totalité des plantes médicinales connues actuellement. Cet immense travail a servi de base à nos délicates méthodes d'analyse qui ont permis l'extraction des principes actifs : les alcaloïdes. Ces méthodes, quoique perfectionnées, ne sont pas parfaites, puisqu'elles ont fait dire : « On pourrait montrer dans la plupart des plantes des alcaloïdes toxiques ou non, très altérables... qu'on isolera certainement le jour où seront employées des méthodes moins barbares que celles que nous suivons. Pareille critique pouvait s'appliquer jusqu'à ce jour au mode d'extraction des alcaloïdes d'une plante de la famille des Solanées : nous voulons dire la Belladone.

On admettait, en effet, que le principe actif de la plante était l'atropine. M. le Professeur STOLL, de Bâle, par sa méthode de protection des alcaloïdes, a montré que l'alcaloïde principal de la Belladone est l'Hyosciamine lévogyre.

Il a, en outre, isolé l'ensemble des alcaloïdes de la feuille de Belladone à l'état pur, débarrassés des substances accessoires et c'est le produit ainsi obtenu qui a été appelé : Belladone totale ou « Bellafoline ».

Cette nouvelle présentation de la Belladone répond donc au besoin pressant du thérapeute d'avoir à sa disposition des corps renfermant non pas un, mais tous les principes actifs de la plante.

Elle joint, en outre, à cet avantage celui d'un dosage rigoureusement exact qui vient remédier aux variations souvent fort importantes des alcaloïdes. Nous ajouterons que cette méthode est fidèle aux tendan-

ces actuelles d'une pharmacologie qui, comme le dit M. le Professeur PIC: « met entre les mains du praticien des extraits totaux où persiste l'ensemble des propriétés physiques et physiologiques de la plante. »

M. le Professeur PIC a bien voulu encourager nos recherches sur cette préparation nouvelle de la Belladone, en mettant à notre disposition le laboratoire de thérapeutique de la Faculté. MM. les Docteurs BONNAMOUR et IMBERT, par l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée, ont grandement facilité notre tâche. Nous tenons à leur adresser ici nos vifs remerciements.

Ce travail comprend plusieurs parties : nous avons tenu à esquisser dans le premier chapitre, un court aperçu historique de la Belladone, afin de bien montrer l'importance des acquisitions faites jusqu'à nos jours sur cette plante. Nous étudions, ensuite, la méthode nouvelle de protection des alcaloïdes, appliquée au cas particulier de la Belladone totale, ainsi que les caractéristiques cliniques et pharmacodynamiques de cette dernière. Le troisième chapitre est réservé à la toxicologie. La revue des travaux concernant ce sujet est complétée par des expériences faites sur le cobaye. L'étude de la diurèse et de l'élimination de l'urée et chlorures sous l'influence de la médication termine ce travail de laboratoire, suivi d'observations cliniques sur le traitement des états parkinsoniens par la Belladone totale.



CHAPITRE PREMIER

La Belladone - Son histoire

Les anciens, avec DIOSCORIDE et THÉOPHRASTE, ne connaissaient pas la Belladone et la confondaient avec la morelle et la mandragore. CAZIN relate son emploi par GALIEN et AVICENNE dans les affections cancéreuses. Les Syriens en faisaient usage pour chasser les idées noires, les Egyptiens, pour procurer le sommeil. Ses malfaisantes propriétés étaient employées par les magiciens dans leurs philtres : il suffit de rappeler le nom « d'herbes aux sorciers » donné aux plantes de la famille des Solanées.

C'est MATHIOLUS, médecin italien, qui, dans ses commentaires en 6 livres datés de 1576, fait mention de cette plante sous le nom de Solatrum Majus. Il a donné une bonne description de la plante ainsi que des effets qu'elle produit. Il dit de ceux qui mangent des baies: « in furorem agunt adeo ut demonici facti videantur ». Il cite des empoisonnements mortels et

ajoute : « Contusa folia Oculorum Palpebrumque phlegmonas leniunt ».

Au xvi^e et au xvii^e siècles, les premiers ouvrages sont ceux de PENA FABER et MARDOFF : on l'emploie contre le cancer et l'épilepsie.

Les physiologistes avec BOUCHARDAT, STUART-COOPER, montrent la différence d'action de l'atropine sur l'homme et les animaux. Signalons encore les travaux de BROWN-SEQUARD, Claude BERNARD et SCHIFF.

Chez les chimistes: BRANDES, en 1820, retire de la plante un principe basique qu'il qualifie du nom d'atropine. C'est à MEIN, HESSE, GEIGER que revient le mérite d'avoir donné une méthode d'extraction vraiment scientifique sur l'emploi raisonné de l'alcool et de la potasse. LUBEKM retira de la Belladone un alcaloïde, étudié par KRAUT, auquel il donna le nom de Belladonine. REGNAUD, VALMONT *ont montré* que l'atropine est constituée par deux isomères: l'un l'atropine de Ladenburg, l'autre l'Hyosciamine, possédant les mêmes propriétés physiologiques, pharmacothérapeutiques, toxiques.

Nous trouvons les plus anciens documents sur les intoxications belladonnées réunis dans la Bibliothèque de thérapeutique de Bayle. Les applications cliniques de la Belladone sont fournies par le Traité de thérapeutique et matière médicale de TROUSSEAU et PIDOUX.

La Belladone a vu, de nos jours, le champ de son action s'étendre considérablement en même temps que se précisaient les propriétés des divers alcaloïdes de la famille des Solanées. Son importance la place auprès des médications digitaliques et opiacées, et passer en revue ses indications thérapeutiques nous

obligerait à parcourir de nombreuses branches de la pathologie.

L'utilisation des préparations galéniques de Belladone ne répond pas à ces avantages. Plus souvent, le praticien a recours aux alcaloïdes de la plante exactement titrés: tel le sulfate d'atropine. Ces faits surprennent car l'expérience clinique montre que l'extrait alcaloïdique total d'une plante est plus efficace qu'une quelconque de ses substances composantes; ils s'expliquent cependant par l'intervention de deux facteurs :

Nous mettrons, en premier lieu, la variabilité considérable des principes actifs de la plante, et, au second plan, les susceptibilités individuelles.

La première de ces causes est maintenant supprimée puisque la Belladone totale de STOLL, plus efficace que les anciennes préparations, offre, en outre, par sa posologie exacte, les avantages d'une thérapeutique graduée et, par suite, moins nocive.

CHAPITRE II

Etude chimique des alcaloïdes totaux de la Belladone

Méthode de protection des alcaloïdes de Stoll

De nombreux travaux ont, depuis longtemps montré les variations considérables concernant la teneur de la Belladone en principes actifs: les facteurs en cause sont la nature du sol, le mode de culture, l'insolation, citons encore l'époque de l'année pendant laquelle la plante a été recueillie. SCHROFF a montré que l'activité varie, en effet, suivant la période de végétation: ainsi, au mois de juillet, lorsque la plante porte ses fruits, elle est deux fois plus toxique qu'au mois de mars.

Des communications récentes faites à la Société de Pharmacie, par GORIS-COSTY, ont mis au point ces différentes questions. Dans sa thèse de Doctorat en

pharmacie, BEAUSITE donne pour le dosage des alcaloïdes de la Belladone des chiffres variant entre 0,30 et 0,68 p. 100 suivant les conditions atmosphériques ou climatiques. SIEGFRIED trouve dans la feuille 0,029 p. 100 d'alcaloïdes au lieu de 0,35 p. 100, et dans la teinture 0,02 p. 100 au lieu de 0,035 p. 100.

D'autres auteurs notent des écarts encore plus considérables et M. JOANNIN, en particulier, fournit, sur la teneur des feuilles de Belladone en alcaloïdes actifs, les chiffres suivants de 0,14 à 1,32 p. 100.

M. GORIS et M. MASCRÉ relèvent pour les extraits une variabilité des principes actifs s'échelonnant entre 1,50 et 4,48 p. 100.

Ces chiffres viennent confirmer les données portées sur les écrits plus anciens dont nous ne citerons que les principaux afin d'établir un terme de comparaison.

LEFORT trouve pour 1.000 grammes de feuilles sèches, en août, de 4,42 à 4,48; en mai, de 3,92 à 4,21.

Les racines de 2 à 3 ans ont donné de 4,71 à 4,88 p. 1.000; de 7 à 8 ans, de 2,54 à 3,12 p. 1.000.

Enfin, WASILENSKI a obtenu de 750 gr. de feuilles 0,41 seulement d'atropine.

« On ne saurait, disent MM. GORIS et MASCRÉ admettre plus longtemps de telles incertitudes dans l'activité des extraits de Belladone. »

A côté de cet inconvénient de la médication belladonnée, persistait un doute sur la nature de l'alcaloïde principal de la plante. HESSE, dès 1891, avait montré que la Belladone contenait non de l'atropine, mais de l'Hyosciamine. REGNAUD, de son côté, trouve que

l'Hyosciamine existe dans la proportion de deux parties pour une seule d'atropine vraie.

L'erreur, qui, jusqu'à ce jour, faisait considérer l'atropine comme le principe actif de la Belladone, repose sur la racémisation facile de l'Hyosciamine droite et gauche de la plante donnant ainsi naissance à l'atropine.

L'atropine est, par conséquent, un produit artificiel qui se forme par racémisation au cours de l'extraction quand on se sert des anciens procédés. La Belladone contient, en outre, de l'acide chrysotropique, de la choline, de l'asparagine, un peu de scopolamine, quelques autres alcaloïdes accessoires, et, enfin, des matières résineuses de l'amidon, de l'oxalate de chaux. Les fruits contiennent aussi une matière colorante: l'atrosceine.

Pour extraire les alcaloïdes totaux de la Belladone dans leur intégrité, sans qu'il y ait formation d'atropine au cours des opérations, STOLL a appliqué à la Belladone son procédé de protection, grâce auquel il a pu isoler avec succès de l'ergot de seigle tout son contenu en principe actif sous la forme d'un alcaloïde pur, l'ergotamine Stoll.

Dans l'extraction des principes actifs végétaux, alcaloïdes et glucosides, le chimiste de laboratoire comme celui de l'industrie s'est borné, pendant longtemps, à chercher un épuisement total de la drogue, mettant en œuvre de grandes quantités de liqueurs extractives. Ce procédé entraînait de longues opérations pour purifier les produits, l'usage d'acides ou d'alcalis concentrés et ne tenait guère compte de

l'oxydation à l'air libre et de l'effet destructeur ou modificateur des températures élevées. Ces procédés primitifs ont été beaucoup améliorés au cours de ces dernières années par l'utilisation du vide, par la concentration des extraits primaires et l'évaporation des eaux-mères des substances extractives. L'économie de main-d'œuvre et de combustible s'est imposée de façon de plus en plus pressante à l'industrie et le but à atteindre est devenu : réduire les opérations au strict minimum dans le minimum de temps, et arriver rapidement à un produit aussi pur que possible.

STOLL a repris le problème à sa source en s'inspirant des connaissances actuelles sur les propriétés chimiques et physiques du milieu cellulaire. Toute cellule vivante tend à maintenir sa concentration en « Ions Hydrogènes », à l'aide de substances tampons de nature amphotère. Grâce à ces dernières, la cellule est susceptible d'absorber de notables quantités de substances basiques ou acides sans modifier de façon appréciable la réaction du suc cellulaire. STOLL a eu l'idée de renforcer ces propriétés de la cellule en augmentant la concentration en substances tampons de la drogue à extraire. Il arrive ainsi, en ajoutant à la drogue réduite en poudre des réactifs acides, à saturer, dans ce milieu amphotère, les groupes basiques et à libérer les groupes acides sans provoquer l'apparition d'acides solubles.

Or, la substance cellulaire ainsi gorgée de groupements acides possède une telle affinité pour l'alcaloïde que l'on peut extraire toutes les substances ac-

cessoires, acides ou neutres avec des dissolvants appropriés, tout en laissant la totalité de l'alcaloïde ou du complexe alcaloïdique au sein de la drogue. On élimine donc par une extraction préalable toutes les substances venant souiller un extrait préparé par les méthodes habituelles et il suffit alors d'alcaliniser cette drogue épurée de façon convenable, pour mettre en liberté les alcaloïdes et les obtenir directement à l'état pur, par une extraction effectuée avec un minimum de dissolvant. Ce procédé de protection peut d'ailleurs être l'objet de diverses variantes suivant la drogue envisagée ou selon que l'on désire arriver à un produit basique pur ou obtenir directement un sel pur.

CHAPITRE III

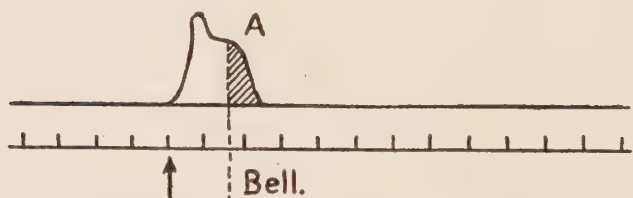
Action comparée de l'atropine et des alcaloïdes totaux de la Belladone sur le vague

Diverses expériences ont montré que la Bellafoline possède qualitativement les mêmes propriétés que l'atropine: même action sur les appareils irido-pupillaires et accomodateurs de l'œil et sur la rétine: même paralysie des extrémités nerveuses des fibres sécrétoires; mêmes effets inhibiteurs sur le pneumogastrique et les éléments moteurs des organes à fibres musculaires lisses.

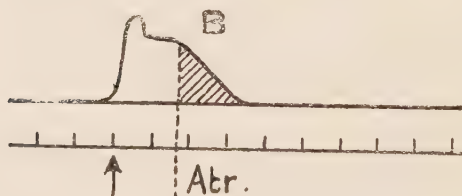
Nous empruntons à LOFFLER quelques courbes montrant l'action inhibitrice de spasmes des fibres musculaires lisses, comparativement avec l'atropine et la Belladone totale.

Expérience I.— Chien.— Sur une portion de tractus intestinal isolé, on détermine une action lisso-mo-

trice au moyen d'une injection d'Histamine concentrée au 25 0/00. Avec des préparations d'Atropine et de Belladone totale concentrée au 10/00 on fait cesser la contraction. Deux courbes enregistrent le temps d'action de chacune des deux substances et l'importance de l'inhibition produite.



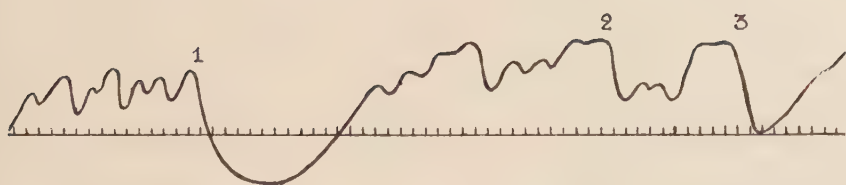
A. Expérience avec la Belladone Totale



B. Expérience avec Atropine

L'examen de chacune des courbes montre qu'atropine et Belladone totale suppriment le spasme musculaire dû à l'Histamine. Il montre également une chute plus rapide de la courbe avec la Belladone totale qu'avec l'atropine.

Citons encore une autre expérience visant la suppression des contractions musculaires lisses sur l'utérus de lapine vierge par l'atropine et Belladone totale.

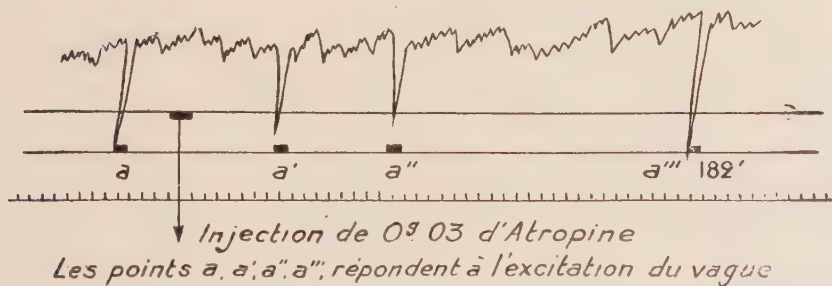


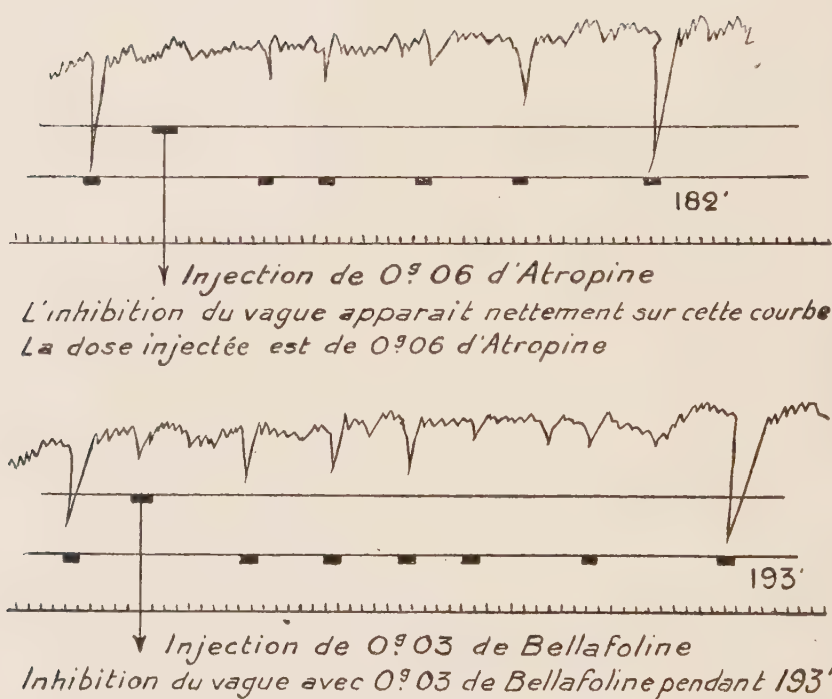
Les oscillations de la courbe représentent les contractions utérines. En « 1 », on injecte de la Bellafo-line à une concentration de 1/5.000. Immédiatement après, on note la chute importante de la courbe avec suppression de toute contraction.

En « 2 », injection d'atropine: dépression moyenne du graphique. En « 3 », injection de Bellafo-line, nouvelle chute importante. Cette courbe montre que, à dose égale, la Belladone totale est plus active que l'atropine.

Ces différences qualitatives entre les deux corps, nettement mises en évidence par les expériences précédentes ont été confirmées par les recherches de M. ROTHLIN sur l'action inhibitrice du vague contrôlée au moyen de la pression sanguine.

Voici quelques courbes :





Nous concluerons qu'une dose double d'atropine est nécessaire pour donner une inhibition du vague identique à celle obtenue avec la Belladone totale. Le temps d'action de cette dernière se prolonge plus longtemps que celui de l'atropine puisque le vague ne redevient excitable qu'après 182', tandis qu'il ne l'est qu'après 193' avec la Bellafofine.

Ceci s'explique par le fait que la Bellafofine contient essentiellement de l'Hyosciamine Lévogyre et non de l'atropine. MM. TIFFENEAU et CUSHNY ont d'ailleurs montré que l'Hyosciamine Lévogyre est deux fois plus active que l'atropine.

A l'Académie de Médecine, Séance du 15 juillet

1925, MM. LEMAY et JALOUSTRE exposaient également, dans une note personnelle, « que les alcaloïdes totaux de la Belladone sont deux fois plus actifs que l'atropine vis-à-vis du vague cardiaque ».

CONCLUSIONS. — Ces travaux montrent qu'à dose égale, l'action de la Bellafoline est double de celle de l'atropine. Les doses prescrites pourront être moitié moindre et, par conséquent, on sera toujours loin de la dose toxique dans l'administration du médicament. Ainsi se trouve comblée cette lacune thérapeutique signalée par M. BARDET à l'Académie de Médecine, concernant « l'absence d'un corps plus actif et moins toxique que l'atropine qui, dans certains cas, détermine des intoxications souvent fort graves ».

CHAPITRE IV

Toxicité comparée de l'Atropine et de la Belladone

Avant d'entreprendre cette étude comparative, nous rappellerons brièvement les acquisitions les plus récentes concernant la toxicité de la Belladone en général et de l'atropine en particulier.

La Belladone

Toutes les parties de la plante sont toxiques, mais non également. Depuis de nombreuses années, on sait, par exemple, que les racines sont deux fois plus actives que les feuilles.

A cette variation de toxicité dans le lieu, se joint une variation de toxicité dans le temps: SCHROFF a montré qu'en juillet, lorsque la plante porte ses fruits, elle est deux fois plus toxique qu'en mars et en octobre.

La détermination des doses toxiques de Belladone

est difficile pour les raisons citées précédemment : 60 centigr. de racine de Belladone déterminent des accidents graves, mais la dose mortelle dépasse de beaucoup ce chiffre. Tandis qu'on a vu des accidents mortels avec des doses de 0,50 d'extrait, on cite des guérisons après absorption de 2 à 4 gr. Nous ne considérons ici que la toxicité vis-à-vis de l'homme, la résistance à l'empoisonnement de nombreux animaux, tels le cobaye, lapin, pigeon, étant bien connue.

Le Sulfate d'Atropine

Identique à celui de la Belladone, le tableau de l'intoxication atropinique est caractérisé par : des signes d'excitation à petites doses et des symptômes paralytiques à hautes doses, auxquels se joignent : l'abolition des sécrétions, une mydriase énorme, le vertige, le délire hallucinatoire.

1 à 2 mmgr. d'atropine donnent une première phase d'excitation, puis de stupeur répondant à l'action toxique de la substance sur l'encéphale et à la congestion de l'organe.

Avec 1 cgr., l'intoxication est grave; pour POUCHET, la dose mortelle oscille entre 1 et 6 centigrammes.

Ces quelques faits montrent l'importance du facteur toxique dans l'emploi des alcaloïdes des Solanées et de la Belladone en particulier. L'introduction dans le domaine thérapeutique d'un corps présentant une activité égale et même supérieure à l'atropine devait conduire à une détermination précise de la toxicité propre de ce corps.

CHAPITRE V

Toxicité comparée des alcaloïdes totaux de la Belladone et de l'Atropine

Parmi les auteurs étrangers, LOFFLER, un des premiers, a entrepris cette étude. Les expériences ont porté sur la grenouille, le cobaye, le chat.

Les injections dans le sac lymphatique de la grenouille n'ont donné aucun résultat, la mort ne survenant qu'au bout de 5 à 7 jours. Cet insuccès a conduit à utiliser les injections intraveineuses chez le cobaye; les animaux sont laissés 24 heures sans eau, puis une canule est introduite dans la jugulaire externe. Par cette voie, on recherche la dose minima d'atropine et de Bellafoline à injecter pour déterminer la mort. L'injection dure une minute et la plaie est rapidement fermée avec des crins.

Voici un tableau donnant les doses comparatives d'atropine et de Bellafoline utilisées dans cette expérience :

Expérience I.

0,09 d'Atropine par kilo = Exitus :

0,09 de Bellafofine par kilo = Exitus.

Expérience II

0,08 d'Atropine par kilo = Survie;

0,08 de Bellafofine par kilo = Survie.

Il ressort de ces chiffres qu'atropine et Belladone totale présentent une égale toxicité.

P. LEMAY, procédant aux mêmes recherches sur le lapin, utilise la voie intramusculaire, en raison de la présence, dans les ampoules de Belladone totale, fournies aux médecins, d'alcool et de glycérine, corps dont l'introduction par la voie endo-veineuse auraient modifié les conditions d'expérience.

« Deux séries de 6 lapins, dit l'auteur, ont été injectés avec des doses croissantes, les uns de Sulfate d'atropine, les autres d'alcaloïdes totaux de la Belladone et nous sommes arrivés pour les uns comme pour les autres à une dose mortelle voisine de 12 centigrammes par kilo. »

Reprenant ces divers travaux, nous avons étudié la toxicité de la Belladone totale chez le cobaye en injections sous-cutanées.

Nous avons observé, dans nos premières expériences, l'action de doses employées usuellement chez le malade de 1/2 à 1 milligramme d'alcaloïdes totaux.

Nous avons recherché ensuite, par l'emploi de doses progressives en injections sous-cutanées, la dose mortelle d'alcaloïdes totaux.

DOSES CLINIQUES

Expérience I (9 février)

Cobaye. Poids: 670 gr. Injection sous-cutanée de 1/2 milligr. d'alcaloïdes totaux de la Belladone (14 h. 18).

14 h. 25. — Cobaye calme, immobile, pas de dyspnée, pas de convulsions. Ni matières, ni urines.

15 h. — Des matières sont émises.

15 h. 50. — Le cobaye immobile ne réagit pas au bruit.

16 h. — Le cobaye se déplace. Retour à l'état normal.

Expérience II (11 février)

Cobaye. Poids: 650 grammes.

14 h. — Injection sous-cutanée de 1 milligr. d'alcaloïdes totaux de la Belladone.

16 h. — Immobilité complète, ne réagit pas au bruit ni à la lumière. Pas de matières émises.

17 h. — Matières. Le cobaye se déplace et revient progressivement à l'état normal.

Expérience III (13 février)

Cobaye de 700 gr. — Injection de 2 milligr. de Bellafoline (14 h. 15).

15 h. 05. — Immobilité. L'animal ne réagit ni au bruit ni à la lumière.

15 h. 50. — Pas de matières ni d'urines. L'animal présente de la dyspnée, du tremblement, des secousses musculaires brusques dans le train postérieur.

16 h. — Etat identique.

17 h. — Le cobaye sort de sa torpeur. Emission d'urines et de matières.

CONCLUSIONS. — De ces expériences, il résulte que l'injection de doses cliniques de Bellafoline détermine une phase de somnolence et d'inhibition d'une durée de 2 à 3 heures. On ne note aucun phénomène d'excitation. Les matières et les urines ne sont émises qu'au moment où l'action médicamenteuse diminue. L'observation des animaux quelques jours après ne révèle aucun signe d'accumulation. Il faut noter dans l'expérience III les signes d'une intoxication commençante.

DOSES TOXIQUES

Expérience IV (26 juin)

Gros cobaye, 1 kg 20.

14 h. 40. — Injection sous-cutanée de 10 cgr. d'alcaloïdes totaux de la Belladone. On utilise pour ces injections des ampoules spéciales contenant 2 cgr. d'alcaloïdes par centimètre cube.

15 h. — Immobilité. L'animal ne réagit ni au bruit, ni à la lumière.

15 h. 25. — L'animal se déplace difficilement. On note une véritable paralysie du train postérieur, qui est le siège de mouvements cloniques.

16 h. — Emission abondante de matières et d'urines.

27 juin. — Animal obnubilé. Urines rares. Anorexie (Diurèse: 30 cm³).

28 juin. — Etat stationnaire. Selles sanglantes. Urines rares, albumineuses (40 cm³).

29 juin. — L'animal maigrit, s'alimente peu (Diurèse: 30 cm³).

1^{er} juillet. — Perte de poids: 50 gr. Cette chute peut être attribuée à l'anorexie. A cete date, le cobaye se réalimente.

Expérience V

Cobaye, 700 gr.

14 h. 40. — On injecte 12 cgr de Belladone totale par voie sous-cutanée. 25 minutes après la piqure apparaissent des mouvements cloniques du train postérieur. L'animal se déplace en tout sens, traînant son arrière train, qui présente une paralysie complète.

Après une demi-heure, l'animal se renverse sur le dos, les convulsions gagnent la moitié antérieure du corps. Pendant quelques minutes, on note des mouvements spasmodiques des mâchoires. La respiration devient de plus en plus faible.

14 h. 50. — Mort.

Expérience VI (29 juin)

Cobaye. Poids: 980 gr.

14 h. 30. — Dose injectée: 9 cgr. de Belladone totale.

15 h. 30. — Immobilité.

16 h. — Matières abondantes. Pas d'émission d'urines.

1^{er} juillet. — L'animal, après une période de demi-torpeur, reprend sa vie normale. Urines jaune foncé non sanglantes, ne renfermant pas d'albumine. 40 cm³ par 24 heures.

2 juillet. — Le cobaye complètement remis s'alimente bien. Urines abondantes.

CONCLUSIONS. — Dans ces trois expériences, les doses injectées rapportées au kilo étaient respectivement de 10 cgr. pour le cobaye n° 1, 17 cgr. pour le cobaye n° 2, 8 cgr. 16 pour le cobaye n° 3. Ce n'est qu'avec une dose de 17 cgr. d'alcaloïdes totaux de Belladone au kilo qu'est survenue la mort. Ce chiffre est voisin de celui trouvé par JALOUSTRE et LEMAY, qui est de 12 cgr. Si on veut bien remarquer qu'ici nos injections étaient sous-cutanées, tandis que celles des auteurs précités étaient intramusculaires, on s'expliquera aisément la différence.

Nous pouvons dire qu'au-dessous de 10 cgr., la Belladone totale ne détermine pas la mort du cobaye. Ces doses déterminent néanmoins une intoxication marquée, comme le montrent les expériences IV et VI. Nous retiendrons l'absence d'excitation, l'état de choc marqué, l'émission abondante de matières relevant soit d'une action spécifique de la Belladone totale sur les fibres musculaires intestinales, soit d'une paralysie des sphincters. La période de déséquilibre causée par l'injection varie entre 3 et 4 jours: contrairement aux données anciennes, ces faits montrent l'existence de phénomènes d'accumulation avec l'emploi des doses toxiques d'alcaloïdes des Solanées chez les herbivores.

CHAPITRE VI

Belladone totale et Diurèse

L'action de la Belladone sur la diurèse est une des questions les plus controversées par les thérapeutes et les physiologistes. Les uns, en effet, regardent cette substance comme diminuant ou même abolissant les sécrétions rénales, les autres comme un diurétique. On peut lire dans le traité de physiologie de DOYON et MORAT : « L'atropine est sans action bien nette sur la sécrétion urinaire ».

D'autres auteurs, comme POUCHET, considèrent, à ce sujet, l'action des doses thérapeutiques et toxiques et selon eux, une dose légère d'atropine augmente l'action de la sécrétion des reins, tandis que les doses toxiques diminuent cette activité. Les effets de l'atropine sur les reins se rapportent à deux périodes distinctes de l'empoisonnement : de petites doses augmentent la pression artérielle, aussi sont-elles diurétiques ; des doses toxiques abaissent considérablement la pression d'où l'anurie constatée.

Chez les malades soumis à un traitement belladonné, il est difficile de noter les variations de la quantité des urines rendues, car les malades tourmentés par la soif limitent difficilement ce besoin. Une observation rigoureuse de la ration hydrique serait donc nécessaire pour donner un résultat valable. Cependant, POUCHET note que les malades soumis au traitement belladonné présentent des mictions fréquentes et copieuses. En raison de la difficulté d'expérimentation chez l'homme, nous nous sommes bornés à l'étude des modifications de la diurèse chez l'animal et en particulier chez le lapin :

Expérimentation chez le lapin.

L'animal mis en cage est laissé au repos pendant quelques jours. On note la quantité moyenne des urines et on dose chlorures et urée.

Les alcaloïdes de la Belladone sont ensuite administrés par voie hypodermique, chaque dose comporte un milligramme de principe actif, soit deux ampoules contenant chacune 1/2 milligramme de Bellafoline par centimètre cube. Les résultats obtenus répondent, par conséquent, à l'emploi des doses cliniques.

La deuxième partie de notre expérimentation de laboratoire est réservée aux modifications du volume des urines, de la quantité des chlorures et urée sous l'action de doses subtoxiques: 2 cgr. d'alcaloïdes totaux.

A. — *Modifications de la diurèse sous l'action des doses cliniques de la Belladone totale. — Etude sur l'élimination des chlorures et de l'urée.*

Lapin : Mise en cage, 18 février; poids, 2 kg. 600; alimentation: son, avoine, choux.

18 fév.	330 cc.	1,75	5,55
19 fév.	340 cc.	1,65	5,25
20 fév.	360 cc.	1,60	5,55
21 fév.	365 cc.	n. dosée	n. dosée
22 fév., 1 mm. Bellafoline.	310 cc.	1,63	6,10
23 fév. — —	315 cc.	1,50	7,40
24 fév. — —	350 cc.	2,10	10,17
25 fév. — —	350 cc.	2,22	7,45
26 fév. — —	235 cc.	2,04	11,65
27 fév. — —	220 cc.	2,35	20,35
28 fév.	»	»	»
1 ^{er} mars, pas d'injection .	360 cc.	2,10	11,10
2 mars —	350 cc.	2,30	11,15
3 mars —	non rec.	n. dosée	n. dosée
4 mars —	350 cc.	2,10	5,50
5 mars —	370 cc.	3,10	5,55
6 mars, 1 mm. Bellafoline.	320 cc.	2,63	12,15
7 mars — —	300 cc.	3,30	11,15
8 mars — —	260 cc.	1,75	11,10

Chaque jour, on recueille les urines des 24 heures. Pendant toute la durée de l'expérience, l'alimentation reste identique et la quantité d'eau absorbée invariable.

Pendant 7 jours, la Bellafofine est injectée à la dose de 1 mgr.

Le volume des urines, après de nombreuses oscillations entre 330 cc. et 350 cc., tombe à 220 cc. Il faut noter l'augmentation nette de l'urée et des chlorures, coïncidant avec cette chute de la diurèse.

Les 5 jours suivants, le lapin est mis au repos.

Le volume des urines remonte à 370 cc.

L'urée diminue, les chlorures continuent leur courbe ascendante.

Enfin, les 3 derniers jours de l'expérience, on réinjecte la Belladone totale : on note alors :

- a) Diminution du volume des urines;
- .. b) Augmentation de l'urée;
- c) Chlorures inchangés.

On peut donc conclure en résumant ainsi l'action de la Belladone totale employée à doses cliniques chez le lapin :

- a) Volume des urines diminué;
- b) Accroissement considérable de l'excrétion uréique;
- c) Accroissement léger de l'élimination des chlorures.

Les deux premiers résultats concordent avec les recherches de HARLEY qui, étudiant les modifications de la diurèse sous l'influence de l'atropine, note l'oligurie et l'augmentation de l'élimination azotée.

B. — Modifications de la diurèse et de la teneur des urines en chlorures et urée sous l'influence des doses subtoxiques de Belladone totale.

Animal en expérience : lapin, poids 3 kg. 650.

(Pendant 8 jours, l'animal reçoit quotidiennement 0 gr. 02 d'alcaloïdes totaux de la Belladone par voie hypodermique.)

Le lapin est mis en cage le 3 juillet et laissé au repos pendant 3 jours.

Le 6 juillet, on note le volume total des urines, soit 180 cc.

On dose l'urée et les chlorures.

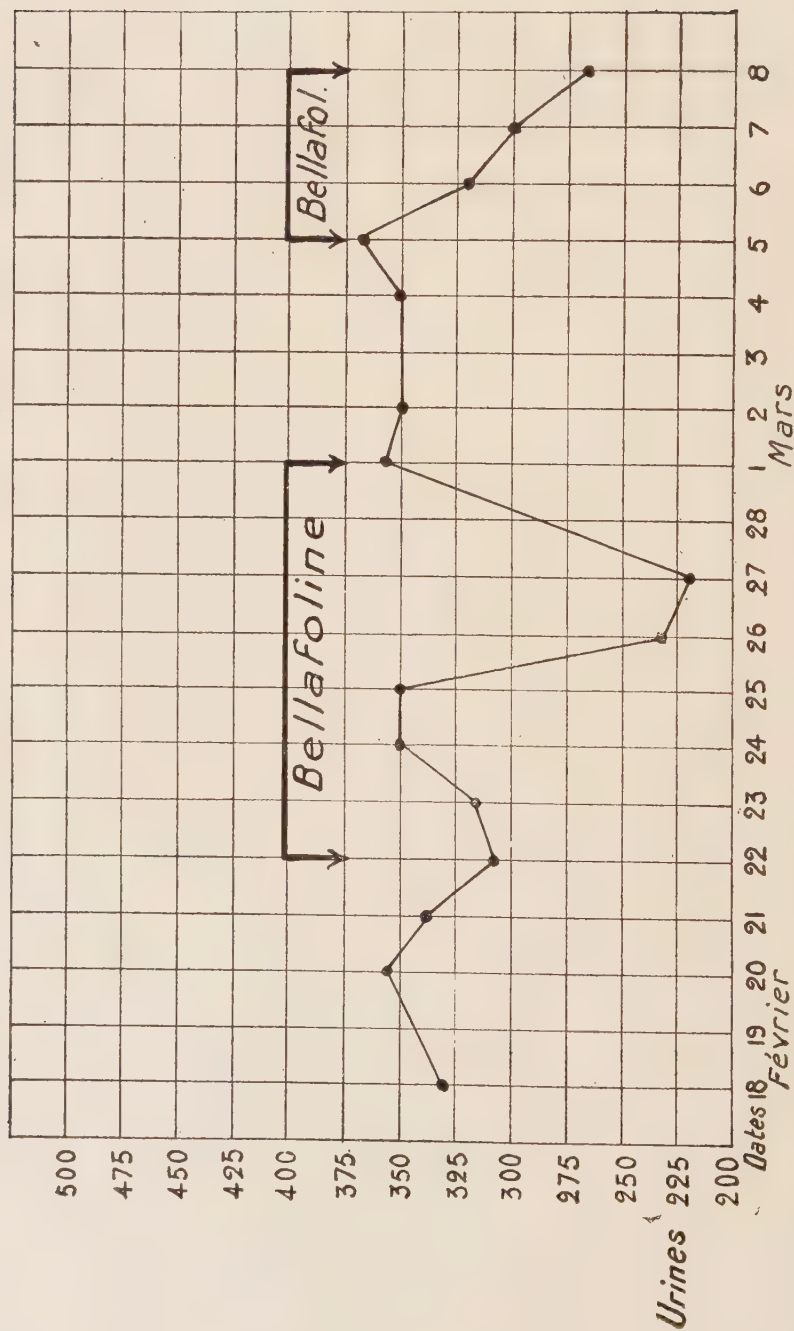
Urée : 1,35.

Chlorures: 5,85.

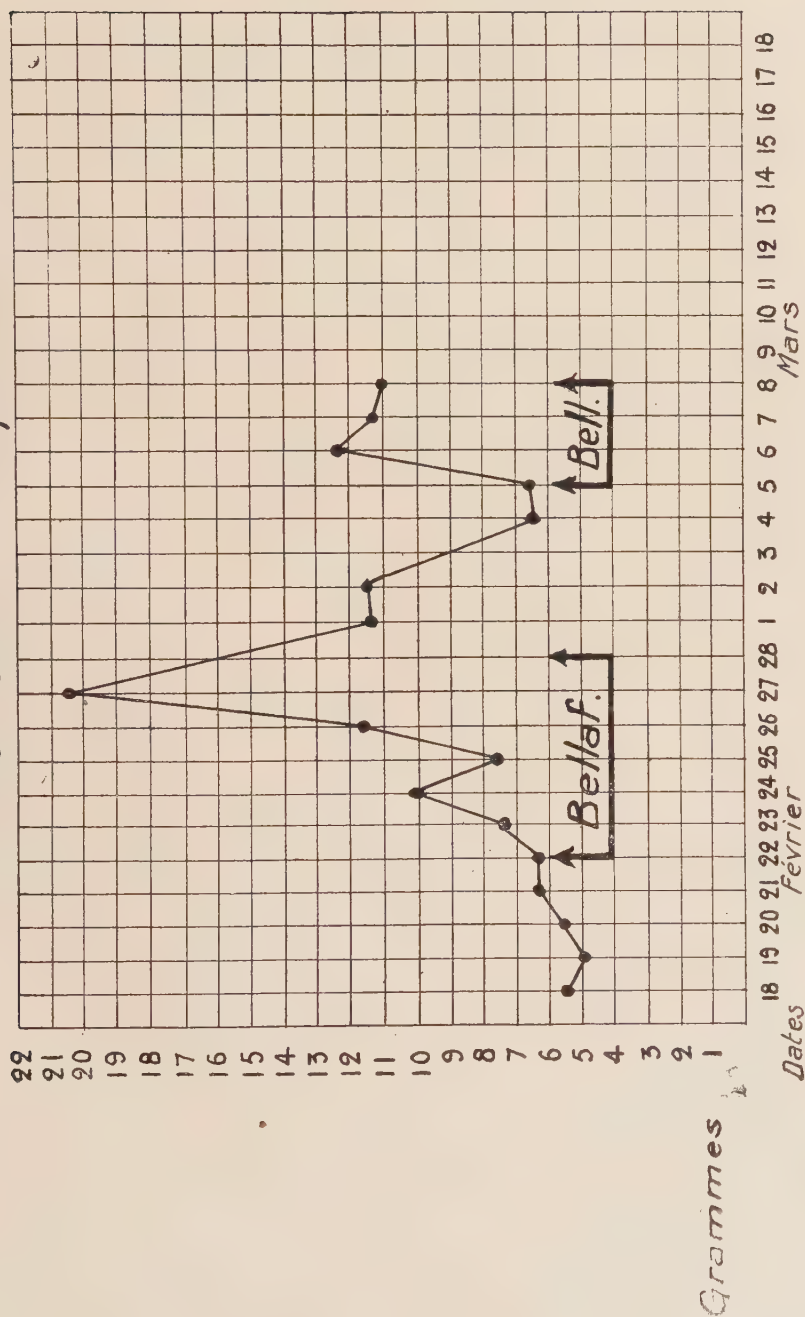
6 juillet	180 cc.	1,35	5,85
7 —	90 cc.	0,67	3,80
8 —	105 cc.	2,10	4,09
9 —	110 cc.	2,02	4,38
10 —	100 cc.	0,67	4,27
11 —	90 cc.	0,54	4,03
12 —	75 cc.	0,40	4,55
13 —	80 cc.	0,54	3,90
14 —	»	»	»
15 —	100 cc.	0,80	4,50
16 —	130 cc.	0,95	5,30
17 —	150 cc.	1,15	5,65

Ce tableau montre qu'à doses subtoxiques (2 cgr.), les alcaloïdes totaux de la Belladone déterminent une chute très nette de la diurèse ainsi qu'une diminution de l'élimination des chlorures et de l'urée. Les courbes montrent objectivement ces résultats.

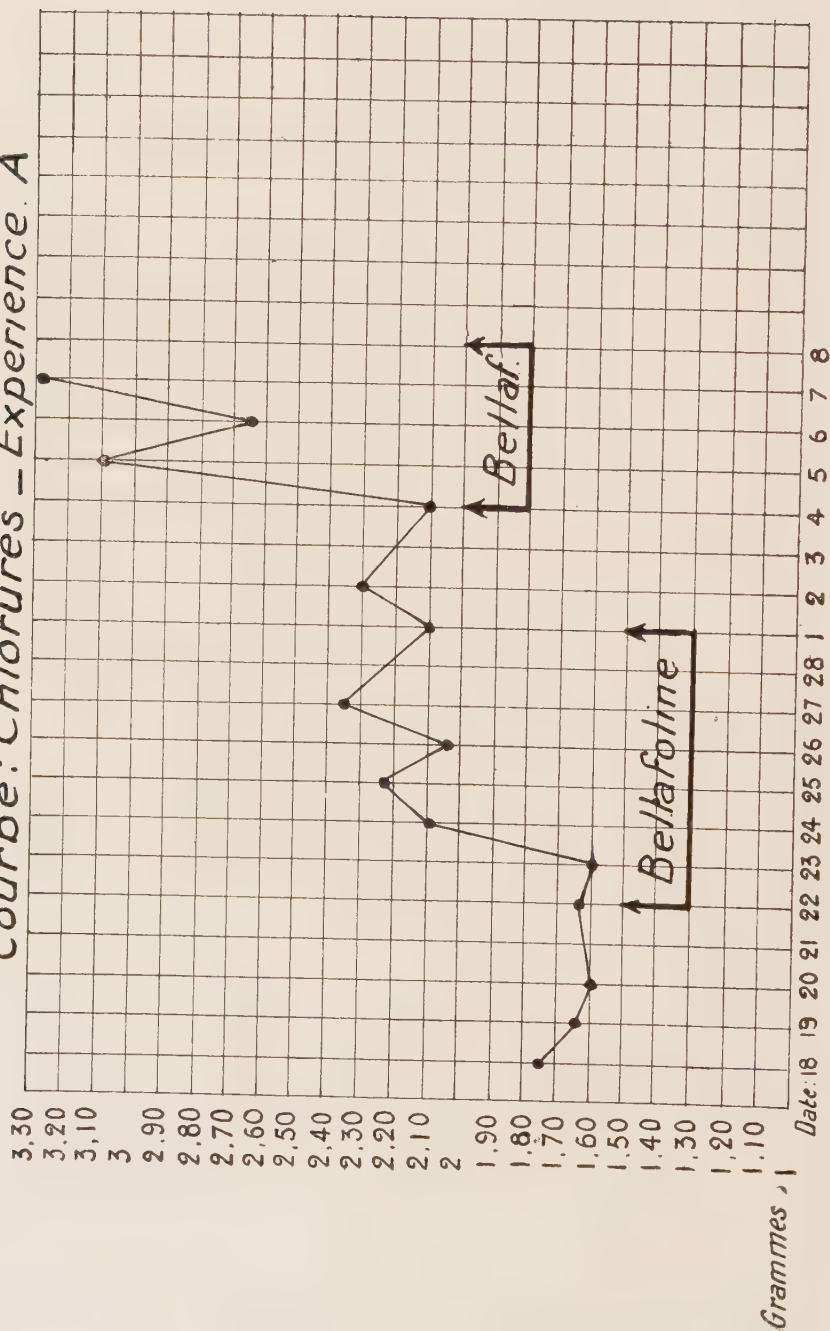
Courbe des Urines — Expérience A



Courbe: Urée — Expérience A

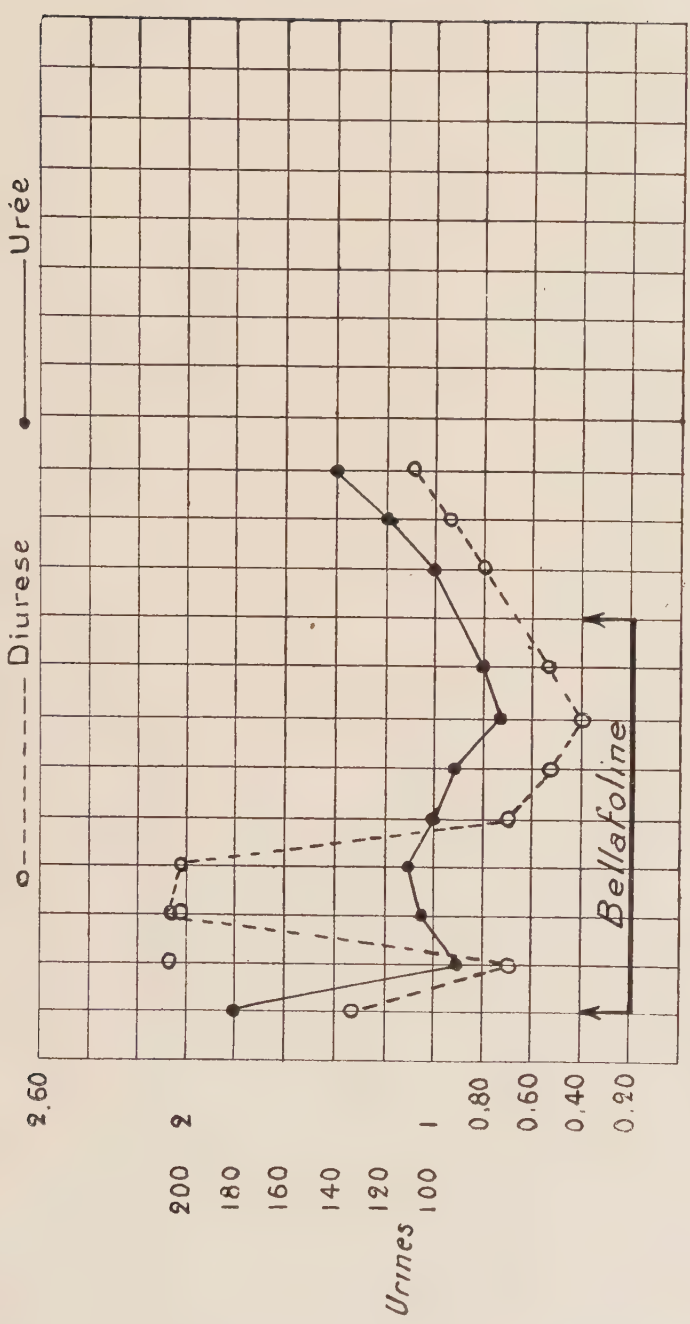


Courbe: Chlorures — Expérience A



Courbes — Expérience B

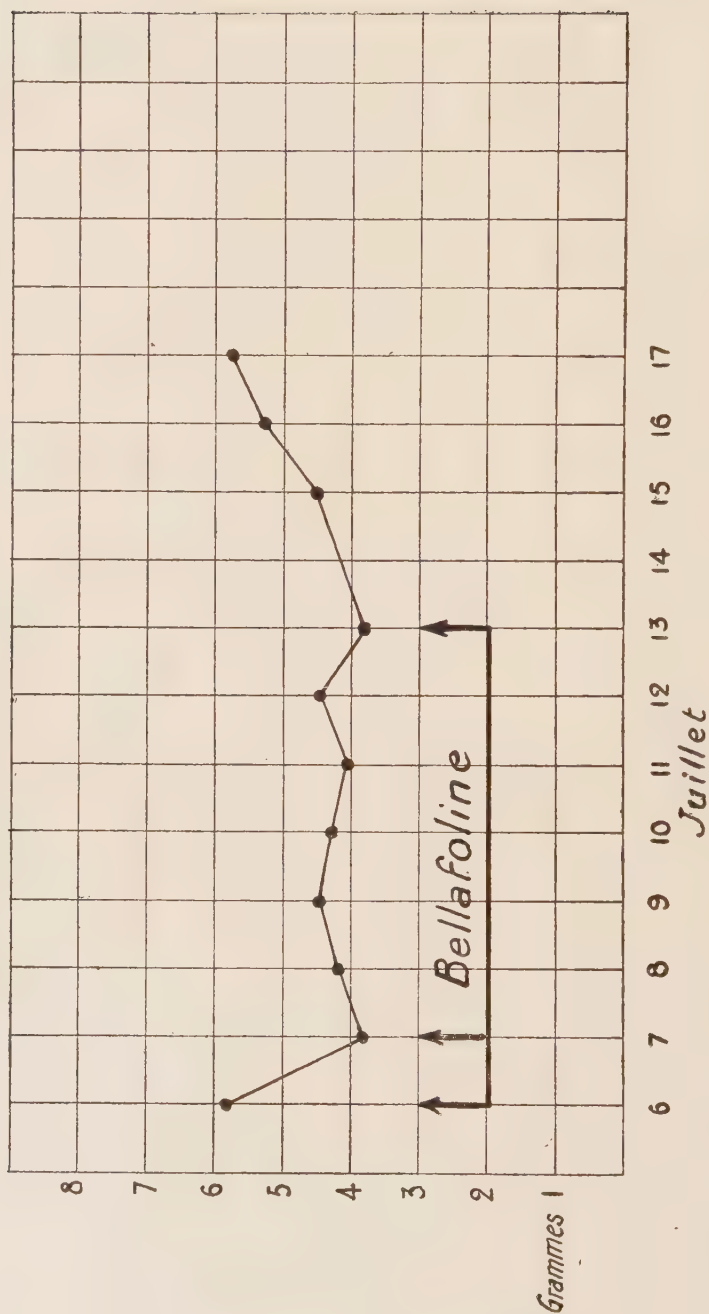
Doses subtoxiques : 2 Cg. d'Alcaloïdes Totaux



Dates 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 Juillet

Courbe: Chlorures — Expérience B

Doses Subtoxiques : 2 Cg. Alcaloïdes Totaux



CHAPITRE VII

Etude Clinique Historique du traitement de la maladie de Parkinson

Depuis 1817, époque où PARKINSON donna la première description régulière de la maladie qui porte son nom, les essais de traitement curateur sont restés vains. Actuellement, nous ne possédons que les seules armes d'une thérapeutique symptomatique, armes insuffisantes, il est vrai, mais qui donnent au malade une amélioration souvent appréciable.

Là, intervient la loi trop souvent fatale qui régit l'évolution des maladies nerveuses; la fragilité des cellules de ce système explique l'impuissance du thérapeute à remédier aux lésions devenues rapidement définitives.

Dans la maladie de Parkinson, nous assistons à l'échec des médications mises en œuvre: toutes les

tentatives visant l'atteinte du virus encéphalitique ont échoué et seul demeure le traitement des signes fonctionnels: tremblement, rigidité. Ce traitement sera continué longtemps, car il faut opposer une médication de longue durée à une maladie chronique.

L'histoire de cette thérapeutique sera courte. Nous rappellerons seulement les essais médicamenteux dont quelques cas heureux semblaient annoncer le brillant avenir, mais qu'une expérience prolongée n'a pas confirmé.

Trop de médications n'ont à leur actif que leur nouveauté; le traitement change, la maladie reste.

ELLIOSTON a donné le sous-carbonate de fer, BROWN SEQUARD le chlorure de Baryum, et ces deux auteurs ont enregistré un succès et des résultats négatifs.

La Strychine, vantée par TROUSSEAU, est abandonnée par CHARCOT, qui lui reproche d'exagérer le tremblement au lieu de le calmer.

Citons encore l'Opium, l'ergotine que l'on supposait capable de modérer le tremblement en diminuant les douleurs.

OGLE a donné sans bénéfice la Fève de Calabar. Le Nitrate d'argent, dit CHARCOT, « a toujours semblé exagérer l'état convulsif ».

L'Uroformine per os, puis par voie intraveineuse, n'a pu amener de rétrocession du processus encéphalitique. Le cacodylate de soude a doses massives de 0,50 à 1 gr. n'a pas donné de résultats plus heureux.

Citons rapidement le bismuth, l'or colloïdal, l'adrénaline, le salicylate de soude, dont CARNOT et BLAMOUTIER ont eu à se louer.

Les essais de thérapeutique dite fébrile et de thérapeutique infective, en provoquant, par divers moyens, la fièvre chez les post-encéphaliques (tuberculine, granulé de sodium) ou en provoquant l'infection par l'inoculation de la malaria ou de la fièvre récurrente, ont eu des résultats peu flatteurs.

La protéino-thérapie a donné à ROCH, de Genève, quelques succès. DEMETRE et PAULIAN, de Bucarest ont vanté l'autosérothérapie. Enfin, des travaux récents de CATOLA ont mis au point l'autosérothérapie intrarachidienne.

De nouvelles considérations sur le rôle du sympathique dans le syndrome parkinsonien ont amené les chirurgiens à tenter une thérapeutique comportant un certain nombre d'interventions; soit radicotomies, soit sympathicectomies périartérielles. Dès 1912, en effet, M. LERICHE avait émis l'hypothèse que la maladie de Parkinson justifiait peut-être une thérapeutique chirurgicale.

Partant des études faites par ROYLE et HUNTER, sur la dualité du système musculaire au point de vue de l'innervation, et confirmées par les expériences de MAGNUS, M. LERICHE a tenté de les appliquer à l'homme.

Ces travaux ont, en effet, montré que le corps strié, organe sympathique, exercerait sur le tonus plastique une action certaine entraînant une rigidité que supprimait la section du sympathique répondant au membre correspondant. Nous n'entrerons pas dans la discussion de l'opportunité d'interventions chirurgicales. Disons seulement qu'à côté de succès nets, les

opérations ont donné des résultats variables relevant en grande partie de l'incertitude de nos connaissances sur la distribution des fibres sympathiques.

Sans nier la valeur de ces interventions chirurgicales, nous ne retiendrons que la vérification partielle, grâce à elles, d'une nouvelle théorie de la rigidité parkinsonienne.

Nous allons étudier ici cette théorie en raison des directives thérapeutiques fructueuses qu'elle comporte.

En 1902, PERRONITO montre que le muscle strié contient des terminaisons nerveuses appartenant à la fois aux systèmes sympathique et médullaire et décrit des fibres amyéliniques dans le muscle volontaire. Les études de Mosso et de BOER amènent LANGELLAN aux conclusions suivantes : la tonicité contractile est en rapport avec le système cérébro-spinal, la tonicité plastique est en rapport avec le sympathique.

BARENNE, en 1926, sectionnant le tronc sympathique abdominal du chat, voit diminuer la tonicité du membre inférieur.

En 1924, ROYLE et HUNTER pratiquent la section des fibres communicantes chez la chèvre et notent une diminution permanente de la tonicité.

Le rôle du sympathique dans les contractions est donc considérable. On peut dire que le muscle strié comporte : des fibres musculaires, les unes, possédant une terminaison cérébro-spinale réagissent sous l'action de la volonté, les autres, dépendant du système sympathique s'allongent ou se raccourcissent pendant l'excitation, mais restent à cette longueur passivement

imposée: « Pendant le mouvement, ces dernières supportent le poids de la partie mobile, à la fin du mouvement elles maintiennent la position ».

Cette conception de la double innervation cérébro-spinale et végétative des muscles volontaires a déterminé des recherches de physiologie expérimentale et a, de plus, ouvert une voie nouvelle à la thérapeutique.

« Les expériences pharmacodynamiques de RADOVICI, pratiquées à l'aide d'adrénaline, de chlorure de calcium, atropine, ésérine, ont permis de conclure que le groupe parasympathique augmente la tonicité tandis que le sympathique la diminue. »

On peut donc poser, comme conclusion pratique, que tout corps chimique exerçant une inhibition complète du parasympathique, diminuera et même supprimera la rigidité, ce qui explique pourquoi les cas d'encéphalites avec myoclonies ont toujours été heureusement améliorés par l'atropine.

G. PRETTE, de la clinique du Professeur NONE, essayant la scopolamine, l'atropine et d'autres substances, déclare que « les meilleurs résultats ont été obtenus par l'atropine administrée par voie sous-cutanée », sur une série de 20 malades, dit l'auteur, nous n'avons jamais eu d'échec complet, et, subjectivement, les malades se sentent toujours améliorés.

Les alcaloïdes totaux de la Belladone, ayant à toxicité égale avec l'atropine, une activité double de cette dernière pour obtenir l'inhibition du système parasympathique, sont donc destinés à remplacer l'atropine dans le traitement des séquelles de l'encéphalite épidémique.

C'est par ce mécanisme d'inhibition parasympathique que CECONI, ANGELO, LOFFLER, dans leurs recherches sur les états parkinsoniens expliquent l'action de la Belladone totale. Le premier de ces deux auteurs ajoute également, dans une leçon sur la Distonie post-encéphalitique: « Il n'est pas hors de propos de rappeler que la constipation, si fréquente chez les Parkinsoniens post-encéphalitiques, est favorablement influencée par la Bellafole, puisqu'elle est évidemment, elle aussi, de nature hypertonique ou, plus proprement, vagotonique ».

CHAPITRE VIII

De l'emploi des Solanées en général et de la Belladone en particulier dans le traitement de la maladie de Parkinson

Dans l'étude du traitement de la maladie de Parkinson, nous avons volontairement laissé de côté la phytothérapie, c'est-à-dire l'emploi des diverses Solanées parmi lesquelles la Belladone, la Jusquiame, le *Datura Stramonium*, ont pris la première place. Ces Solanées, en effet, conformément à la tendance actuelle, n'ont pas généralement été employées, mais on a fait appel à leurs alcaloïdes principaux. C'est ainsi que l'atropine a été étudiée récemment par RADOVICI, DANIELOPOLU, CARNIOL, dans les troubles moteurs post-encéphalitiques et que de nombreuses observations attestent les avantages de cette médication.

Tirée de la Jusquiame, l'Hosciamine révèle son action nette sur le tremblement, moindre sur la rigidité.

L'hyoscine fait, depuis longtemps, partie de l'arsenal thérapeutique des Parkinsoniens. Nous rappellerons la communication d'ALQUIER, en 1905, à la Société de Neurologie, où l'auteur note l'action palliative du médicament et les troubles de plus en plus accusés observés à la suite d'injections répétées. Plus récemment, à la Société de Neurologie de 1926, M. FROMENT met en évidence l'augmentation de force dynamométrique que provoque temporairement cette substance.

L'utilisation du *Datura* a été mise au point par les recherches de JUSTER et HEURRE. Donnée jusqu'à deux grammes par jour, la Stramoine a produit une diminution de la rigidité et une augmentation de l'activité physique et psychique.

Toute médaille ayant son revers, le *datura stramonium* trouve le sien dans son seuil assez bas d'intoxication, et on pourrait dire qu'il faut le donner à des doses voisines des doses intoxicantes ; dès le quatrième jour du traitement, les malades éprouvent des troubles oculaires, liés à une mydriase qui ne disparaît que deux ou trois jours après la suppression de la médication ; puis la sécheresse de la bouche fait rapidement suite à la période initiale de diminution de la sialorrhée, ce sont là les deux troubles dont se plaignent universellement les malades. Mais le second est un bienfait pour eux. Il en est de même en ce qui concerne la diarrhée toxique qui survient chez certains d'entre eux et contre laquelle heureusement la constipation parkinsonienne habituelle.

Une publication d'Arthur HALL, dans le *British Me-*

dical Journal de 1926, a reporté l'attention des médecins sur l'emploi des préparations galéniques de Belladone. Nous lisons, en effet, dans cet article : « La possibilité d'améliorations chez les Parkinsoniens par l'administration de Belladone était connue depuis longtemps; mais cette méthode, mal étudiée, mal approfondie, n'avait donné que des résultats insuffisants ». Reprenant ce mode de traitement, Arthur HALL a noté que l'atténuation des divers symptômes n'apparaissait qu'avec de fortes doses de Belladone.

L'auteur prescrit la teinture de Belladone à hautes doses LX à LXXX gouttes par jour et non seulement la sialorrhée est améliorée, mais le tremblement et la contracture régressent en partie. Quelques observations en font foi :

Les résultats dans 19 cas pris au hasard se répartissent ainsi : 3 malades sont légèrement améliorés par le traitement, 10 le sont d'une façon frappante et 6 ne sont en rien influencés.

OBSERVATION I

Jeune homme, 17 ans. Après une période de myoclonies généralisées, survenues en mars 1924, se développe, 6 mois plus tard, un Parkinson typique avec salivation intense. Son impotence est telle qu'il ne peut s'habiller seul. On commence l'administration de la teinture de Belladone à la dose de 45 gouttes par jour. Une semaine plus tard, le malade a cessé de saliver, est souple et alerte. 3 mois plus tard, la salivation n'a pas reparu, l'amélioration persiste.

OBSERVATION II

Jeune homme de 16 ans. Encéphalite avec mouvements choréiformes et insomnie à laquelle succède quelques mois plus tard un Parkinson typique. La teinture de Belladone est administrée le 14 octobre 1925. A ce moment, le malade ne peut se tenir debout et doit être aidé pour ses divers besoins journaliers. Deux semaines plus tard, il peut prendre le tramway, et, actuellement, il marche sans l'aide d'aucune canne.

OBSERVATION III

Homme, 29 ans. Parkinson typique, ne peut s'habiller seul, ni s'alimenter. On donne la teinture de Belladone à raison de 30 gouttes par jour. Deux mois plus tard, le malade peut assurer son travail de bureau.

OBSERVATION IV

Homme, 30 ans. Parkinson post-encéphalitique. Salivation, raideur, tremblement. On donne 45 gouttes de Belladone par jour, la salivation disparaît, le malade est plus souple, plus actif.

OBSERVATION V

Jeune fille, 15 ans. Parkinson d'origine? On ne peut relever d'encéphalite. Pas de raideur, mais grande fatigabilité, salivation. On donne 15 gouttes de teinture de Belladone par jour; quelques semaines plus tard, la salivation disparaît, les forces reviennent.

OBSERVATION VI

Femme, 25 ans. Parkinson post-encéphalitique, avec raideur accusée. 45 gouttes de teinture de Belladone pendant deux mois améliorent la malade. Une rechute survient quelque temps après.

Ces quelques observations montrent qu'une médication prolongée et graduée selon chaque malade peut donner des améliorations appréciables.

Le discrédit dans lequel était tombée la médication belladonnée, en ce qui concerne son usage dans le traitement des Parkinsoniens, s'explique par l'insuffisance des doses ordonnées et la brièveté des traitements. Il faut aussi incriminer les imperfections des préparations galéniques de Belladone, leur variabilité en principe actif déjà signalées au début de ce travail.

Ayant en mains un produit constant et exactement dosé renfermant tous les principes actifs de la Belladone, sous forme de malates, nous avons étudié l'action des alcaloïdes totaux dans les états parkinsoniens en général: post-encéphalitiques, séniles et d'origine indéterminée.

CHAPITRE VIII

Les alcaloïdes totaux de la Belladone dans les états parkinsoniens

Avant de signaler les résultats obtenus dans nos recherches personnelles, nous tenons à reproduire ici quelques passages d'une leçon concernant les « troubles post-encéphalitiques » et faite par le Professeur Angelo CECONI, directeur de l'Institut de pathologie spéciale médicale démonstrative de l'Université de Turin.

Parlant, en général, du traitement de la maladie de Parkinson, le Professeur CECONI s'exprime ainsi : « Qu'il puisse aider, sinon à une régression des symptômes, à leur arrêt, ou, du moins, à suspendre l'activité du processus anatomique et à la vaincre avec le temps, on ne peut le dire : mais, dans quelques cas, le cours de la maladie a paru favoriser cette opinion. Quelque atténuation des symptômes peut s'obtenir

avec la thérapeutique dans les cas de gravité moyenne et d'une façon inconstante ».

La Scopolamine et la Duboisine, dans certains cas, agissent favorablement, diminuant l'état, l'hypertonie et aussi le tremblement. Dans beaucoup de cas, toutefois, elles demeurent sans aucun effet.

J'ai, pour ma part, toujours été satisfait de l'usage de la Bellafoline. C'est une substance très active qui représente un extrait complet de la Belladone. A la dose d'un quart de milligramme par injection sous-cutanée, la Bellafoline calme et fait cesser le tremblement; elle atténue l'hypertonie durant 4 à 6 heures et elle procure le sommeil qui, si souvent, manque ou est insuffisant chez ces malades. Chez deux malades atteints de tremblement, l'effet a été excellent dès la première injection.

Il est nécessaire, en général, de faire deux injections par jour, une le matin, l'autre le soir, chacune de un quart à un demi-milligramme de principe actif, pour obtenir un effet suffisant. Mais l'action elle-même peut s'obtenir aussi en administrant une solution de Belladone (40 à 60 gouttes dans 24 heures) ou avec des comprimés (3 à 6 par 24 heures), ces dernières formes thérapeutiques se prêtant mieux au traitement à domicile.

Cette manière d'absorber le remède est encore plus indiquée du fait que l'action médicamenteuse tend à s'épuiser rapidement et il s'ensuit que l'on doit conseiller plutôt une administration fractionnée et prolongée de la Bellafoline.

L'injection sous-cutanée est, de toute façon, d'une

efficacité plus prompte et plus sûre. C'est pour cela que dans les cas graves, il faut toujours et sans distinction, adopter cette méthode, tandis que l'administration par la bouche peut être réservée pour les cas sans gravité.

« L'association de la Bellafoline avec la Scopolamine, chacune un quart de milligramme, deux fois par jour et administrée par injection sous-cutanée, m'a rendu service d'une façon remarquable ». Plus loin, l'auteur ajoute : « La Bellafoline m'a toujours si bien réussi dans l'hypertonie musculaire des Parkinsoniens, qu'elle atténue jusqu'à supprimer complètement le tremblement et la tonicité des muscles et l'on sait, selon l'opinion de beaucoup d'auteurs, que ces symptômes sont dominés par le système autonome.

« Assurément, il faut employer le remède avec prudence en essayant d'abord la tolérance des malades par les petites doses et surtout si le traitement doit être prolongé... Si les premières doses restent sans effet, on ne doit pas abandonner le médicament, mais en accroître les doses... Si l'usage interne demeure inefficace même à doses élevées, avant d'y renoncer, il convient d'essayer la voie sous-cutanée même avec les petites doses ». « Dans cette diversité de résultats, ce n'est pas le remède qui est en jeu, mais l'individu avec sa façon particulière de réagir, le phénomène est d'ailleurs très fréquent en pathologie. »

Nous n'ajouterons que peu de choses à cette longue étude du Professeur A. CECONI, les directives concernant l'application du traitement étant également celles que nous avons suivies dans nos observations personnelles.

Au sujet du mode d'administration de la Belladone totale, nous dirons que ce médicament peut être utilisé sous plusieurs formes :

1° Sous forme de comprimés renfermant chacun un quart de milligramme de substances actives;

2° Sous forme de solution à 1 pour 2.000, dont on peut prescrire X à XX gouttes 3 fois par jour ;

3° Sous forme d'ampoules injectables dosées au demi-milligramme, la dose quotidienne est d'une demi à deux ampoules par jour, les injections se font sous-cutanées ou intramusculaires et sont indolores;

4° Sous forme de sirop, spécialement indiqué en médecine infantile et dosé à un demi-milligramme par 20 grammes, suivant l'âge, on donne une demi à quatre cuillerées à café par jour.

Par nos recherches personnelles, la dose que nous avons employée chez les Parkinsoniens représente un milligramme d'alcaloïdes totaux, soit quatre comprimés de un quart de milligramme ou deux ampoules de 1 centimètre cube. Ce chiffre de 1 milligramme représente la dose d'entretien, le traitement d'attaqué étant fait avec un demi-milligramme d'alcaloïdes totaux afin d'explorer la sensibilité du sujet.

Poursuivie pendant une quinzaine de jours en moyenne, la médication nous a donné, en de nombreux cas, une amélioration soit d'un seul, soit de tous les symptômes observés. Quelques malades, cependant, sont demeurés rebelles au traitement. Pour ces derniers, nous signalerons, d'ailleurs, la négativité des autres modes de thérapeutique. Nous nous sommes attachés à l'étude plus particulière des mo-

difications du tremblement et de la rigidité, et nous avons aussi noté l'action beaucoup plus nette des alcaloïdes de la Belladone sur le premier de ces symptômes, plutôt que sur le second.

Nous reportant aux résultats obtenus par CECONI Angelo, avec l'association Hyoscine-Bellafoline, nous avons également employé cette méthode sur quelques malades, afin de compléter l'action de la Bellafoline sur le tremblement, par celle de l'Hyoscine sur la rigidité.

Nous dirons, pour conclure, que, en tant que médication symptomatique (on ne peut, en effet, parler de médication causale chez les Parkinsoniens), les alcaloïdes totaux de la Belladone seuls ou associés à l'hyoscine apportent au malade une sédation appréciable des troubles fonctionnels.

Observations cliniques

OBSERVATION I (LÖFFLER)

Homme L., âgé de 52 ans, a fait au cours d'un voyage en Suède, une poussée légère d'encéphalite, qui lentement a évolué vers un état parkinsonien typique avec hémis-tremblement à droite, rigidité, salivation.

Traitement avec la Bellafoline : 20 gouttes de la solution au 0,50/00 3 fois par jour.

La rigidité, le tremblement disparaissent presque complètement dans les premiers jours. Le patient peut, comme auparavant, reprendre sa vie de bureau.

Le tremblement de la jambe droite, durant le traitement par la Belladone totale, n'apparaît qu'à l'occasion des émotions.

Le traitement n'est pas continué comme cela doit être la règle dans le traitement de l'encéphalite par la Belladone.

Dès que la médication par la Belladone totale est abandonnée, le tremblement reparaît avec son intensité première,

L'atropine est employée alors sous forme d'une préparation renfermant 10/00 et avec 3 fois XX gouttes par jour. On note une amélioration, mais alors apparaissent les signes de l'intoxication atropinique avec sécheresse, accélération du pouls.

On réduit les doses d'atropine de moitié, mais l'action n'est plus nette.

Ce cas montre que la médication atropinée est nettement moins active que celle par la Belladone totale.

OBSERVATION II (LÖFFLER)

Observation résumée

Homme J..., à la suite d'une encéphalite, survient un syndrome parkinsonien typique à forme hémiparkinsonienne localisé à droite. On note un tremblement accusé, de la rigidité, salivation.

« Ce malade suivi pendant quelques années a été traité par les alcaloïdes totaux de la Belladone.

La médication a été administrée sous forme de solution au 0,50/00 pendant de nombreux mois.

Progressivement tremblement, rigidité ont régressé ainsi que la salivation.

OBSERVATION III (LÖFFLER)

Homme âgé de 48 ans.

Début probable en décembre 1922 avec léger affaiblissement du bras gauche.

Au cours de 1924 apparaît un tremblement du bras gauche qui s'étend aux extrémités et à tout le tronc. Légère propulsion et latéropulsion.

Depuis le 3 mai 1924 le malade prend des pilules de bromhydrate de scopolamine qui donnent une amélioration rapide mais passagère.

On essaie l'atropine que l'on donne journellement à la dose de 0 mgr. 5, 3 fois par jour. Echec complet.

La médication par la Belladone totale est entreprise. Amélioration lente mais nette.

Le malade, qui est très intelligent, s'est plaint dans l'emploi de la scopolamine de troubles visuels et de céphalée.

En raison de l'amélioration du début avec la scopolamine on associe Scopolamine et Bellafoline.

Un résultat excellent est obtenu avec l'association Bellafo-line-Scopolamine à la dose de 0 mmgr. 2, 3 fois par jour. Le patient suit ce traitement pendant 4 mois. L'interruption amène une réapparition du tremblement et de la rigidité qui devient telle que le malade ne peut plus marcher dans la rue. L'association est reprise, tous les symptômes s'amendent.

OBSERVATION IV

Hôpital Desgenettes. Service de M. le Prof. Rouquier

Homme R... Etat parkinsonien d'origine douteuse.

Dans les antécédents on ne peut relever l'existence d'une grippe antérieure nette, mais un état grippal en 1918 sans diplopie.

Plus tard, hémiplégie qui a rétrocedé.

A l'examen tremblement généralisé au repos, sans exagération, dans les mouvements volontaires. Pas de rigidité, pas de roue dentée.

Aucun signe de la série pyramidale. Pas d'exagération des réflexes, pas de Babinski, pas de clonus, aucun trouble de la sensibilité.

On note l'existence des réflexes de posture siégeant aux membres inférieurs surtout nets à gauche.

Pupilles normales, réagissant à la lumière, à l'accommodation. Wassermann négatif.

On doit songer à des séquelles d'encéphalite passée inaperçue.

Le 4 mars 1926, on injecte 2 ampoules de 1 milligramme de Belladone totale (sous-cutanée).

Dès la première injection les réflexes de posture disparaissent. Le tremblement n'est pas modifié.

Le 8 mars, le traitement étant continué avec la dose de 1 mmgr. on note une diminution considérable du tremblement, mais les réflexes de posture ont reparu. Le malade se sent subjectivement beaucoup mieux. L'alimentation qui, auparavant, était presque impossible, est maintenant aisée. Le trai-

tement est poursuivi pendant les jours suivants : l'amélioration persiste.

OBSERVATION V

Hospice du Perron. Service de M. le Docteur Dumas

Femme B... Rien à signaler dans les antécédents héréditaires.

Antécédents personnels : Mariée, mari mort à 67 ans d'affection indéterminée. Quatre enfants, pas de fausses-couches. Deux fils morts l'un de grippe infectieuse et de tuberculose, l'autre d'insolation.

La malade fait remonter sa maladie à la mort d'un de ses fils.

Malade raide, ne peut que difficilement fléchir la jambe. Accuse des bouffées de chaleur, des crises sudorales.

Démarche soudée, perte des mouvements autonomes et associés.

Diminution de la force musculaire. Réflexes rotuliens vifs. Babinski difficile à chercher.

7 avril 1925 : La malade se plaint de douleurs, d'insomnie. Le tremblement s'est d'ailleurs nettement accentué. Les sedobrol, chloral, somnifène, n'ont donné aucune amélioration.

8 mai 1925 : On a essayé le traitement par l'atropine par injections de 1 mmgr. qui n'a donné aucun résultat. Même insuccès avec l'Hyoscine qui est mal tolérée. Le 26 avril 1926, la malade est soumise au traitement par les alcaloïdes totaux de la Belladone.

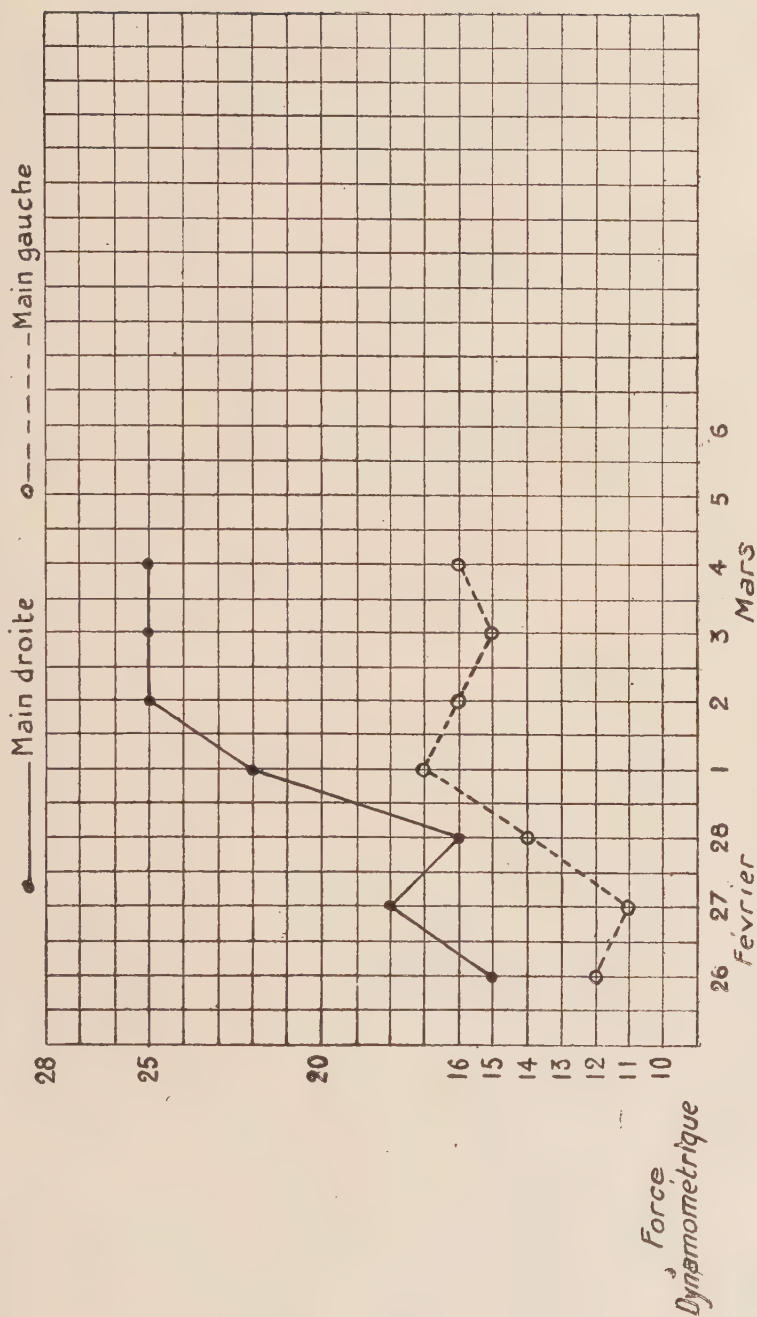
L'administration du médicament est faite sous forme de solution au 0,5 0/00 dont on donne XX gouttes 3 fois par jour.

Vue cinq jours plus tard, la malade se déclare plus souple, démarche aisée et moins soudée.

Le tremblement, sans disparaître entièrement, a considérablement diminué. La grande amplitude, qui au début du traitement, intéressait tout le membre, n'apparaît plus que sous forme d'une trémulation légère des extrémités, mains et pieds.

La force musculaire étudiée au dynamomètre est accrue.

*Modifications de la Courbe Dynamométrique
sous l'influence du Traitement par la Belladone Totale — M^{me} B*



La main droite accuse 15 le 26 février, 25 le 4 mars.

La main gauche accuse 12 le 26 février, 17 le 4 mars.

Le traitement est poursuivi jusqu'au 4 mars. Le tremblement a presque entièrement disparu, rigidité moindre.

A cette date apparaissent des douleurs que la malade attribue au traitement que, malgré l'amélioration obtenue, elle ne veut continuer.

Nous résumerons cette observation en notant les bons résultats fournis par la Belladone totale là où avaient échoué les autres médications. On peut penser que, sans l'apparition des douleurs relevant de la maladie et non du traitement, la malade eut bénéficié plus amplement encore de ce dernier.

OBSERVATION VI

Hospice du Perron. Service de M. le Docteur Dumas

Jeune fille R...

Encéphalite aiguë survenue en 1920 non diagnostiquée à ce moment, ayant duré trois semaines avec fièvre.

Troubles consécutifs : Asthénie, tremblement rapportés pour la première fois, en février 1923, à l'encéphalite.

Traitée dans le service du Docteur Bériel par l'Hyoscine, la malade voit son état s'améliorer.

Actuellement : Rigidité légère, salivation, intégrité du psychisme.

Attitude soudée, perte des mouvements autonomes et associés. Tremblement des extrémités. Raideur peu accentuée. Phénomène de la roue dentée net à droite. Réflexes rotuliens un peu vifs. Appareil digestif : grosse constipation.

Le traitement par les alcaloïdes totaux de la Belladone est commencé le 16 avril 1926 et est poursuivi pendant une quinzaine de jours.

On utilise la voie buccale, XX gouttes de la solution au 0,50 0/00 3 fois par jour.

Revue le 23 avril, la malade présente une disparition presque complète du tremblement. Par contre, la rigidité n'est pas modifiée et le signe de la roue dentée persiste à droite.

La salivation a disparu, la malade accuse même une sensation de sécheresse dans la bouche.

Depuis l'application du traitement les garde-robes sont plus fréquentes avec parfois débâcles diarrhéiques.

30 avril : L'amélioration du tremblement persiste, pas de modification de la rigidité.

CONCLUSIONS. — Pendant la durée du traitement par la Belladone totale, le symptôme tremblement a été très amélioré ainsi que la salivation. L'action efficace de la Belladone sur la constipation montre nettement que cette dernière relève d'un trouble vagotonique.

Seule la rigidité n'a pas été modifiée.

OBSERVATION VII

Hospice du Perron. Service de M. le Docteur Dumas

Femme C..., 68 ans.

Antécédents personnels : Bonne santé habituelle.

Rougeole à 6 ans. 5 enfants; pas de fausse-couche.

Pas de grippe, au moment de l'épidémie.

Début de la maladie : Lourdeur de la jambe droite. Le tremblement apparaît un an après dans ce membre.

Le tremblement s'étend au membre inférieur gauche, puis aux membres supérieurs.

Raideur des membres supérieurs et inférieurs. Pas de masque figé, yeux mobiles. Réflexes difficiles à chercher.

Les pupilles réagissent aux deux modes.

La démarche tient le milieu entre les pseudo-bulbaires et les parkinsoniens.

Il faut noter également que chez cette malade le tremblement prédomine sur la rigidité.

Au début du traitement, la malade ne pouvait se lever ou s'asseoir seule, une personne devait l'assister pendant les repas.

Le 1^{er} mars 1926, on institue le traitement par la Belladone totale. Le médicament est donné sous forme de solution au 0,5 0/00. XX gouttes 3 fois par jour. Le 9 mars, l'état de la malade est entièrement modifié. Elle peut se lever seule, faire quelques pas dans la salle. Le tremblement a diminué ainsi que la rigidité. Le 12 mars, le traitement est continué et l'amélioration persiste.

CONCLUSIONS. — Pendant l'application du traitement par la Belladone, les deux symptômes: tremblement, rigidité, ont été améliorés au point de permettre à cette malade impotente l'accomplissement de petits déplacements sans aide aucune.

OBSERVATION VIII

Hospice du Perron. — Service du Docteur Dumas.

Femme M... Rien à signaler dans les antécédents héréditaires.

Antécédents personnels: Bonne santé dans l'enfance.

Mariée à 23 ans, 2 fausses-couches, un mort-né.

A l'âge de 39 ans, la malade, en écrivant une lettre, s'aperçoit d'un tremblement de sa main droite, puis la main gauche se prend et les membres inférieurs.

A l'examen, on note : tremblement, rigidité, tête soudée, mouvements de flexion, de latéralité diminués.

Les réflexes à l'acomodation et à la lumière persistent, station debout difficile.

Des injections d'Hyoscine ont été faites par M. FROMENT, qui ont diminué la contracture.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont exagérés.

Le traitement par les alcaloïdes totaux de la Belladone est commencé le 26 avril.

On donne *per os* XX gouttes 3 fois par jour de la solution à 0,5 0/00.

Revue le 4 mars, la malade présente une diminution légère du tremblement. La contracture n'a pas diminué, la station debout est impossible.

Immédiatement après l'ingestion du médicament, la malade se sent plus souple, mais cette amélioration est de courte durée.

Dans cette observation, l'action de la Belladone totale sur le tremblement s'est montrée moins nette que dans les études précédentes. La contracture n'a pas été modifiée.

OBSERVATION IX

Hospice du Perron. — Service de M. le Docteur Dumas.

Jeune fille, 12 ans. J... Adèle.

Encéphalite en 1920. En 1923, apparaît le tremblement du membre supérieur gauche. La bouche est ouverte laissant s'écouler la salive.

L'aspect de la malade est somnolent, le faciès figé. Depuis 1924, la marche est impossible.

Le tremblement s'exagère à l'occasion de l'interrogatoire ou des émotions.

Salivation accentuée.

Réflexes rotuliens vifs à gauche.

Trépidation douteuse à gauche manquant à droite.

En raison de la gravité de la maladie, on utilise les ampoules d'alcaloïdes totaux : 1 ampoule de 1/2 mmgr. d'alcaloïdes par jour.

Commencé le 2 mars, le traitement est poursuivi jusqu'au 9 mars. Aucune amélioration n'est notée, seule la salivation a disparu.

Du 9 au 16 mars, on injecte par voie hypodermique 1 mmgr. d'alcaloïdes totaux.

Malgré l'augmentation des doses, l'état de la malade reste stationnaire.

En résumé : il faut noter l'échec de la médication par les alcaloïdes totaux de la Belladone. L'Hyoscine employée précédemment n'a donné également aucun résultat.

OBSERVATION X

Hospice du Perron. — Service du Docteur Dumàs.

Homme B..., 67 ans. Parkinson sénile.

On note l'attitude soudée, le tremblement léger du membre supérieur, très net du pouce.

Pas de rigidité, pas de roue dentée.

Traité par l'Hyoscine, le tremblement a été très amélioré.

Le 1^{er} mars, on donne 20 gouttes 3 fois par jour de la solution à 0,5 0/00. Revu le 9 mars, on note la disparition complète du tremblement. Devant ce résultat, la médication est prolongée.

Le 19 mars, le malade qui semble ne plus tolérer la médication s'alite. Le tremblement n'a pas reparu.

Interruption du traitement.

CONCLUSIONS. — En mettant en parallèle les deux médications par l'Hyoscine et les alcaloïdes totaux de la Belladone, notons ici leur égale action sur le tremblement. L'intolérance survenue dans la deuxième partie du traitement met en évidence la susceptibilité des personnes âgées vis-à-vis de corps aussi actifs que les alcaloïdes. L'emploi de la Belladone totale chez le vieillard comportera donc l'observation d'une posologie prudente et progressive, avec interruption au premier signe d'intoxication.

OBSERVATION XI

Hospice du Perron. — Service du Docteur Dumas.

Femme L...

Syndrome encéphalitique et bulbaire à évolution progressive à type parkinsonien avec rigidité, asthénie, émaciation, pigmentation abdominale.

L'affection remonte à 3 ans. Pas d'épisode grippal.

Le début se manifeste par une difficulté de la mastication, puis apparaît le tremblement des lèvres, des membres supérieurs.

Le faciès est figé, la bouche ouverte, animée d'un mouvement de mastication incessant, la salive s'écoule abondamment. Les avant-bras en flexion ne peuvent être étendus qu'avec difficulté.

Traitée par l'Hyoscine, l'atropine, la malade n'a pas vu son état s'améliorer.

Le 1^{er} mars 1926, on injecte par voie hypodermique quotidiennement 1 mmgr. d'alcaloïdes totaux.

Le traitement est poursuivi pendant quinze jours.

Le 16 mars, on note l'échec entier du traitement, seule la salivation a diminué.

CONCLUSIONS. — A l'échec des médications par l'atropine et par l'Hyoscine, nous ne pouvons qu'ajouter celui des alcaloïdes totaux de la Belladone, ces derniers n'agissant, comme l'a noté LOFFLER, que dans les cas moyens ou légers.

OBSERVATION XII

Hôtel-Dieu. — Service de M. le Docteur Froment.

Femme H..., 52 ans. Rien dans les antécédents héréditaires.

Antécédents personnels : mariée à 19 ans, à 23 ans fièvre typhoïde, à 28 ans crises d'anxiété pendant lesquelles la ma-

lade se couvre de sueurs abondantes. Pas de grippe, pas d'encéphalite.

L'affection a débuté par une crampe du pied gauche, il y a 3 ans, en 1922. Un an plus tard apparaît le tremblement dans le membre inférieur gauche, puis au membre supérieur gauche. Tête fléchie. Tronc en demi-flexion. Yeux saillants et immobiles, parfois rétropulsion. Le membre supérieur gauche présente du tremblement s'exagérant au moment de l'examen.

Les pupilles réagissent aux deux modes.

Traitée par l'Hyoscine en injections sous-cutanées et à une dose de 1/2 mmgr. quotidiennement, la malade ne peut supporter la médication.

Le 19 janvier, les alcaloïdes totaux de la Belladone sont injectés par voie hypodermique à la dose de 1 mmgr. chaque jour.

La malade se déclare satisfaite de ce nouveau traitement qui, dit-elle, la fatigue moins que les piqûres d'Hyoscine. Au 30 janvier, le tremblement du membre supérieur gauche est à peine perceptible, la rigidité est peu modifiée. L'amélioration du tremblement est moins nette au membre inférieur.

Du 30 janvier au 2 février, on abandonne la voie hypodermique et on donne 4 comprimés de 1/4 de mmgr. par jour. Le tremblement est toujours très diminué, la rigidité persiste sans modification notable.

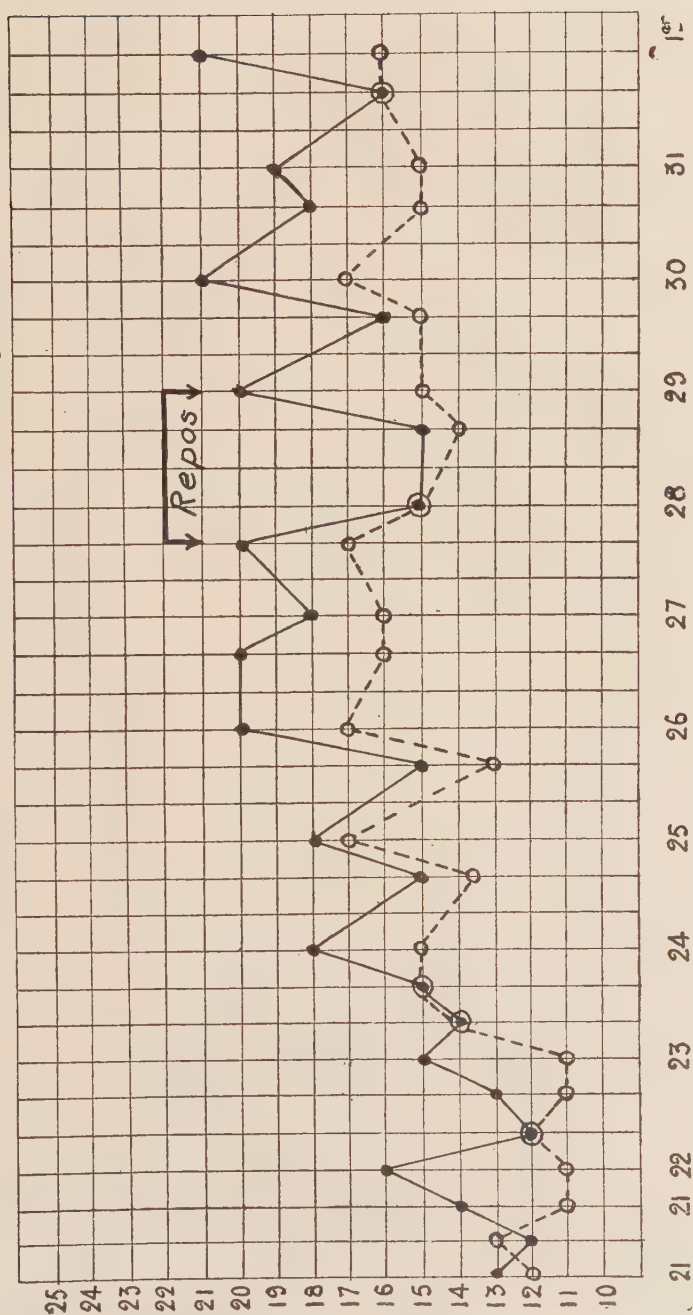
Pendant toute la durée du traitement, la force musculaire s'est accrue considérablement, passant de 15 à 21 au dynamomètre pour le membre supérieur droit et de 12 à 17 pour le membre supérieur gauche.

CONCLUSIONS. — Plus douce, mieux supportée que la médication par l'Hyoscine, la médication par la Belladone totale a nettement amélioré la malade au point de vue subjectif et au point de vue objectif par la diminution très nette du tremblement.

Courbe Dynamométrique pendant le Traitement par la Belladone Totale

Service du Docteur Froment — Femme H.....

● — Main droite ○ — Main gauche



OBSERVATION XIII

Service de M. le Docteur Froment. — Hôtel-Dieu.

Homme H..., 27 ans.

Pas de syphilis, pas d'éthylisme.

Le malade a commencé à trembler surtout après le travail musculaire. Ce tremblement s'est accru ensuite au point de l'obliger à quitter le travail.

A part ce symptôme, aucun trouble concernant la symptomatologie de l'encéphalite. Pas de troubles oculaires. En février 1924 une semaine avant l'apparition de ces troubles, le malade s'est senti une envie irrésistible de dormir. Pas de myoclonies.

Réflexes rotuliens, achilléens vifs; réflexes normaux au membre supérieur.

La marche est lente, solennelle. Le membre supérieur est en demi-flexion sur l'abdomen..

La tête est légèrement fléchie.

Le signe de la roue dentée n'est pas net, les muscles semblent en état de vigilance constante.

Le malade traité antérieurement par l'Hyoscine est mis au repos pendant quelques jours.

Le 19 janvier, on commence le traitement par la Bellafoline sous forme d'injections hypodermiques de 1/2 milligr.

Le 20 janvier on ne note aucune amélioration du tremblement. On injecte alors 1 milligr. de Bellafoline. Le 22, le tremblement a considérablement diminué et apparaît sous forme d'un tremblement léger des extrémités.

3 piqûres de Bellafoline ont donc suffi à modifier entièrement le caractère de ce dernier symptôme. En raison des bons effets fournis par l'Hyoscine précédemment, on associe Bellafoline-Hyoscine en injections hypodermiques renfermant 1/2 milligr. Bellafoline, 1/4 milligr. Hyoscine.

Le tremblement disparaît environ deux heures après la piqûre, mais reparait ensuite avec l'intensité première.

L'amélioration est plus rapide, mais moins durable qu'avec l'emploi de la Bellafoline seule.

La médication par la Belladone totale est reprise à titre de contre-épreuve du 30 janvier au 2 février. De nouveau le tremblement s'améliore; aux grandes oscillations fait place la trémulation légère signalée plus haut.

Nous noterons donc, dans cette observation l'action heureuse de la Belladone totale sur le tremblement.

OBSERVATION XIV

Service du Docteur Froment, Hôtel-Dieu

Homme D..., 21 ans.

Grippe en 1920 traduite par des céphalées, des vomissements et ayant duré 3 mois.

Encéphalite en 1921 qui aurait duré un an environ avec période de sommeil diurne alternant avec insomnie nocturne.

En 1922, apparition de raideur dans la main droite, puis dans la jambe droite.

En 1923 apparition de raideur dans la main droite, puis dans la jambe droite.

En 1923, apparition du tremblement de la main droite.

En novembre 1925, on note un spasme de torsion amenant le tronc en flexion jusqu'à l'horizontale.

Marche en attitude fléchie.

Réflexes tendineux vifs.

Les pupilles réagissent aux deux modes.

Déjà soumis à un traitement par l'Hyoscine, le malade après quelques jours de repos reçoit 1/2, puis 1 milligr. de Bellafofine par voie sous-cutanée du 19 au 22 janvier.

Tout en reconnaissant l'action de la Bellafofine D... déclare se sentir plus amélioré avec l'Hyoscine.

On associe alors Bellafofine-Hyoscine (1/2 milligr. Bellafofine, 1/2 milligr. Hyoscine) du 26 au 29 janvier. Le malade voit alors son attitude en flexion diminuer dans les deux heures qui suivent la piqûre.

La force musculaire déjà accrue par l'emploi de l'Hyoscine gagne quelques unités dynamométriques avec l'association Bellafoline-Hyoscine.

Nous noterons, en résumé, l'action heureuse de l'association Bellafoline-Hyoscine.

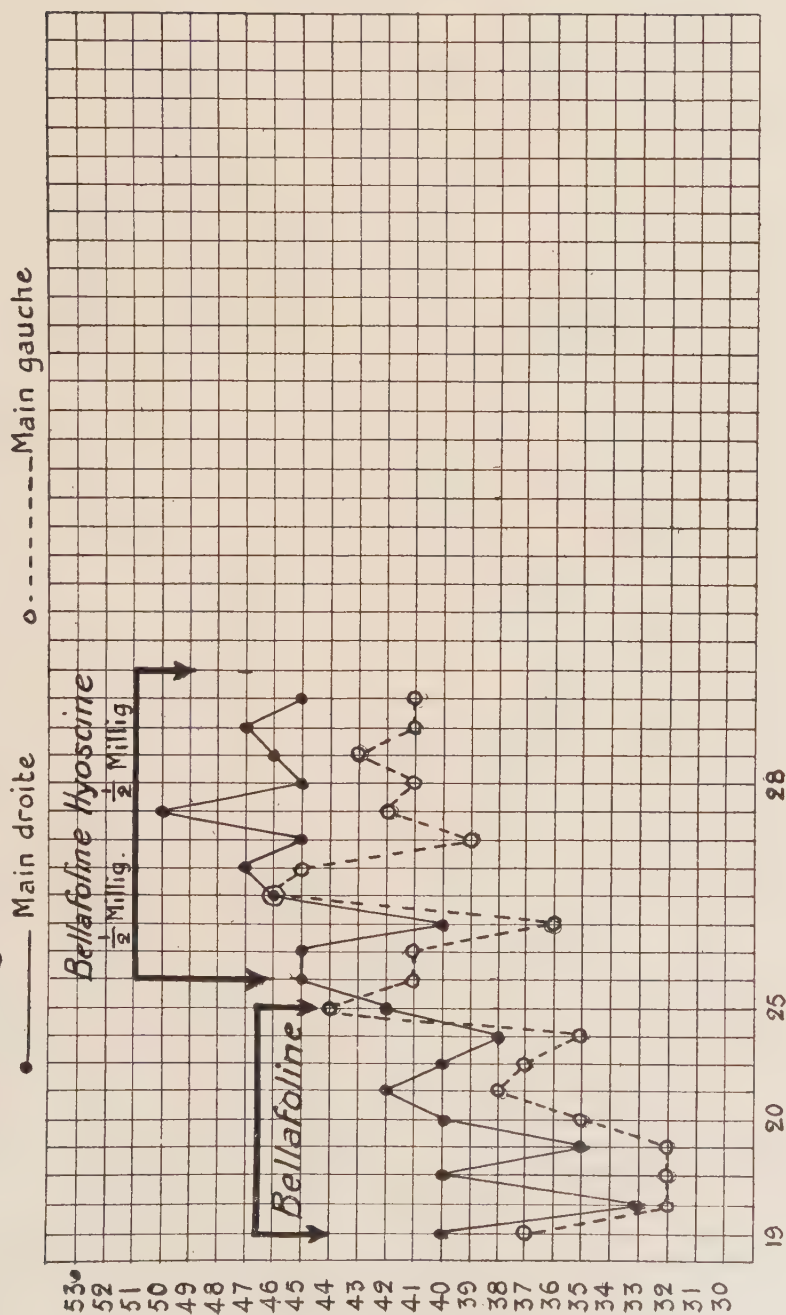
Nous reproduisons ici trois courbes dynamométriques de Parkinsoniens traités dans le service de M. le Docteur FROMENT, avec l'association Bellafoline-Hyoscine (1/2 milligr.+1/2 milligr.).

L'examen de ces courbes montre l'accroissement rapide de la force musculaire après association de l'Hyoscine à la Bellafoline.

L'augmentation de la force dynamométrique avec la Bellafoline employée isolément est moins importante et plus lente.

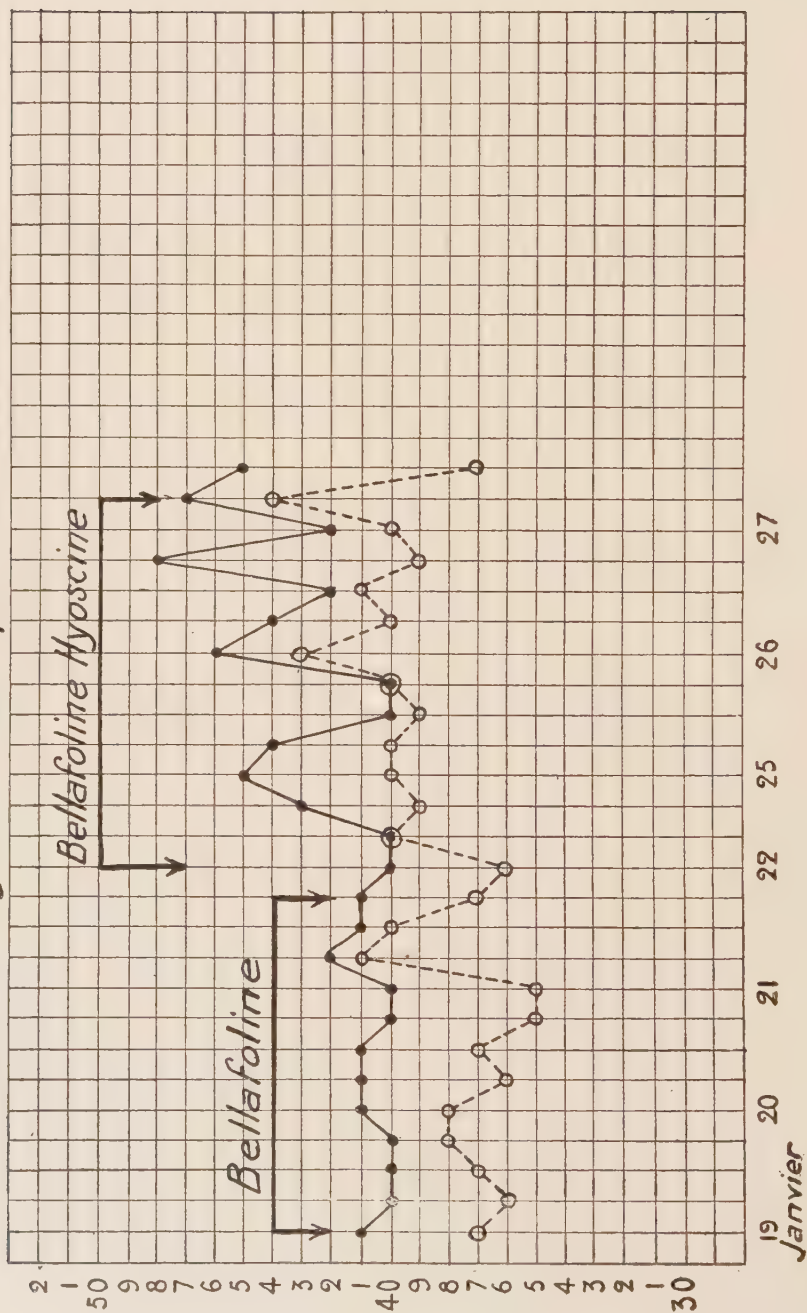
OBSERVATION XV

Courbe Dynamométrique du malade S.....



OBSERVATION XVI

Courbe Dynamométrique — Malade T.....

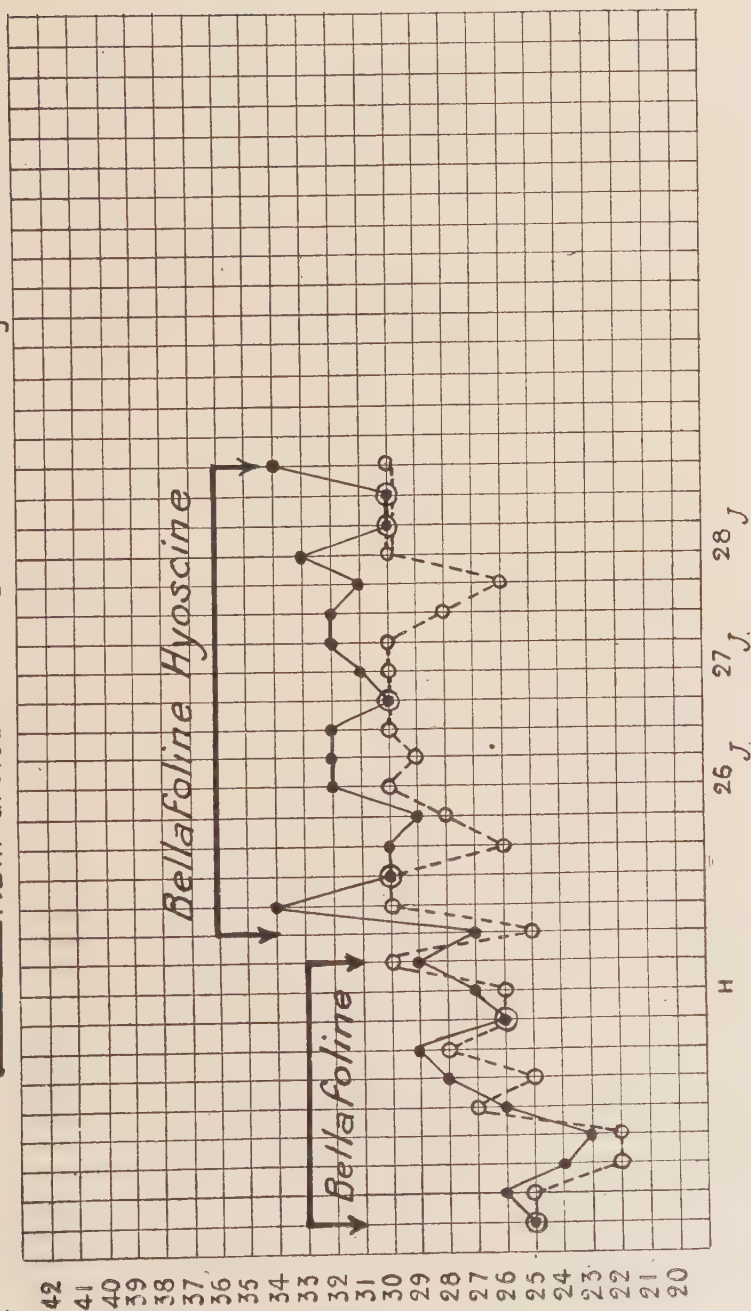


OBSERVATION XVII

Courbe Dynamométrique — Malade B.....

o-----Main gauche

●-----Main droite



OBSERVATION XVIII

Hospice du Perron, Docteur Dumas

Homme N..., 30 ans.

Le 8 mars, délire mis sur le compte de l'encéphalite. Le malade reprend ses occupations.

1921. — Le malade constate qu'il ne peut plus écrire. La raideur s'accroît, puis apparaît une sialorrhée intense.

1922. — Dans le service du Professeur Lépine on le traite avec l'Adrénaline, les vaccins, sans succès.

Parole scandée. Intelligence intacte. Le tronc est raide, la flexion, l'extension impossibles. Raideur plus dynamique que statique au membre supérieur.

Réflexes affaiblis (rotuliens).

Les pupilles réagissent aux deux modes.

Avant son entrée au Perron, le malade a été traité sans succès par l'Hyoscine dans le service du Docteur Bériel.

Du 2 mars 1926 au 15 mars N... reçoit 1 milligr. de Bellafoline en injections sous-cutanées.

Revu le 15, on ne note chez lui aucune amélioration, la rigidité est toujours aussi marquée, seule la salivation a diminué.

CONCLUSIONS. — Nous pouvons ici associer à l'échec des médications usuelles Adrénaline, Hyoscine, celui de la Belladone totale.

OBSERVATION XIX

Hôpital de l'Antiquaille, Service du Docteur Bériel

Mme L...

Début par syndrome méningé, troubles oculaires, délire onirique.

Août 1922. — Apparaissent maux de têtes violents, dérobement des jambes, diplopie, céphalée, Nystagmus.

Réflexes tendineux normaux. Pas de Babinski.

Réactions sérologiques négatives. Aspect figé. Rigidité au membre supérieur gauche. Tremblement léger.

Perte des mouvements autonomes et associés. La malade a déjà été traitée par l'Hyoscine. Le 2 décembre 1925, elle est soumise à la médication belladonnée et reçoit quotidiennement 4 comprimés de 1/4 de milligr. d'alcaloïdes totaux.

L'examen fait 15 jours plus tard montre la diminution de la rigidité et du tremblement. La malade se déclare plus souple. L'aspect est moins figé.

Nous pouvons donc conclure au succès de la médication par la Belladone totale.

OBSERVATION XX

Hôpital de l'Antiquaille, service de M. le Docteur Bériel

Jeune fille G... R..., 22 ans.

Il y a 5 ans, en 1921, encéphalite avec diplopie, fièvre élevée, hypersomnie.

En 1923 grippe, douleurs dans les membres, tremblement.

Actuellement : tremblement généralisé aux membres supérieurs et inférieurs. Mâchonnement, salivation. Roue dentée très nette. Réflexes vifs.

Le 18 octobre, on injecte par voie hypodermique 1/2 milligr. de Bellafoline, puis 1 milligr. Le 19 octobre, cette dose est mal supportée. On pratique alors deux injections de 1/2 milligr., une le matin, une le soir.

Le 24 octobre, on note une diminution nette du tremblement. La roue dentée persiste encore, mais atténuée. La salivation a complètement disparu. Seul le mâchonnement persiste.

Nous pouvons conclure de cette observation à l'action heureuse de la Belladone totale.

OBSERVATION XXI

Hôpital de l'Antiquaille. Service de M. le Docteur Bériel

Femme M..., 56 ans. La malade a eu la grippe et les maladies de l'enfance. A 30 ans, elle eut des troubles visuels caractérisés par des périodes de brouillard devant les yeux.

Il y a 8 ans, apparition dans l'épaule droite de raideur qui s'étend à l'avant-bras, puis s'installent douleurs et tremblements.

Les membres inférieurs sont le siège d'une rigidité accentuée.

On note un tremblement parkinsonien net aux deux membres supérieurs et prédominant à droite, ainsi qu'une rigidité accentuée. Roue dentée.

Rien à la voie pyramidale.

Sensibilité normale.

Traitée par l'Hyoscine sans succès, on administre, le 18 octobre 1926, à la malade, la Bellafoline à la dose de 1/2 milligr. en injections sous-cutanées. Aucune amélioration n'étant notée après quelques jours, on augmente la dose de Bellafoline, qui est portée à un milligr.

La malade accuse alors une faiblesse extrême, qui nous amène à reprendre la dose initiale.

Le 25 octobre, l'examen ne montre aucune modification de la rigidité et du tremblement. La médication est interrompue.

CONCLUSION. — Echec absolu de toute médication.

OBSERVATION XXII (résumée)

Hospice général de Tours

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Moreau)

G... R..., 19 ans, héli-parkinsonien droit post-encéphalitique datant de 6 ans. Forme régressive.

Le malade prend, le 14 septembre 1925, chaque jour, un comprimé de Bellafoline.

Le 7 octobre, les symptômes : roue dentée, rigidité, tremblement, sont améliorés au point que le malade qui n'avait pas travaillé depuis 18 mois, a pu reprendre son travail.

CONCLUSION. — Ce cas de gravité moyenne a donc été nettement amélioré par la Belladone totale.

CHAPITRE X

Etude clinique comparative des Alcaloïdes totaux de la Belladone et de l'Hyoscine

L'HYOSCINE. — Plus toxique, moins bien tolérée que la Belladone totale, l'Hyoscine présente une activité que l'on peut évaluer au double de la première (1/2 milligramme d'Hyoscine donne sensiblement le même résultat que 1 milligramme d'alcaloïdes totaux).

L'administration de l'Hyoscine est suivie d'une phase de torpeur à doses moyennes (1/2 milligr.). L'emploi de doses fortes : 1 milligr. détermine, au moins au début, car l'accoutumance est rapide, l'apparition de véritables signes d'intoxication : vertiges, désorientation, obnubilation psychique. Cette phase hypnotique passée, le malade bénéficie pleinement de la médication. Tremblement, rigidité sont considérablement atténués.

Ce deuxième temps que nous pouvons appeler phase euphorique dure deux heures environ,

Le retour à l'état antérieur survient alors avec réapparition progressive de la rigidité et du tremblement, ce dernier avec l'intensité première.

Les courbes dynamométriques prises durant le traitement par l'Hyoscine montrent l'accroissement rapide de la force musculaire.

Il est difficile, à ce sujet, de déterminer le mécanisme intime de l'action médicamenteuse.

S'agit-il d'une action excito-motrice propre à l'hyoscine ou d'une meilleure utilisation de la force du muscle relevant de la sédation des antagonistes, la dysharmonie musculaire étant supprimée ?

L'une ou l'autre cause est-elle en jeu ? Leur influence est-elle ou n'est-elle pas simultanée ?

Nous noterons seulement comme fait observé, que la force musculaire présente son maximum au moment où tremblement et rigidité sont le plus améliorés.

Les alcaloïdes totaux de la Belladone diffèrent de l'Hyoscine dans leur action considérée au double point de vue du temps et des symptômes.

Une amélioration identique à celle déterminée par l'Hyoscine n'est obtenue avec la Belladone totale que plus tardivement. Ce fait s'explique par l'activité moindre du produit, mais cette action thérapeutique lente est largement compensée par l'absence complète des troubles signalés après utilisation de l'Hyoscine.

Le seul symptôme accusé par les malades est la sécheresse de la bouche.

On ne note pas la phase hypnotique de l'Hyoscine.

Différente par son activité et sa toxicité, la Belladone totale l'est également dans les améliorations symptomatiques qu'elle détermine.

Une heure environ après la piqûre, tremblement et rigidité diminuent. La phase euphorique dure de 2 à 3 heures. Puis l'action médicamenteuse cessant, tremblement et rigidité réapparaissent progressivement.

Mais, et c'est sur ce point que les deux médications par l'Hyoscine et la Belladone totale diffèrent, tandis que dans le traitement par l'Hyoscine, le tremblement revient avec son intensité première, on note avec la Belladone totale une légère amélioration de ce symptôme, amélioration qui s'accroît après chaque piqûre.

Supérieure à l'Hyoscine dans son action sur le tremblement, la Belladone totale agit moins nettement que cette dernière sur la rigidité.

En résumé : L'étude thérapeutique attentive de la maladie de Parkinson permet de considérer comme véritablement actifs dans le traitement de cette affection deux corps : l'un simple, l'Hyoscine, l'autre plus complexe, la Belladone totale.

Une mise en parallèle des deux médicaments nous permet de conclure ainsi :

Plus active que la Belladone totale, l'hyoscine donne chez les Parkinsoniens une sédation plus rapide mais moins durable.

Loin de rivaliser dans leur action symptomatique, ces deux médications s'associent heureusement pour le plus grand bien du patient, car à l'action très nette

de la Belladone totale sur le tremblement, se joint celle non moins importante de l'Hyoscine sur la rigidité.

La préférence devra-t-elle porter sur l'un ou l'autre corps ?

Il semble en réalité qu'il y ait moins un choix à faire qu'une indication à poser.

Tel malade bénéficiera de l'Hyoscine, tel autre tirera un avantage plus net de la Belladone totale.

A chaque cas, sa médication ; isolées ou associées, elles contribuent, en effet, à donner au Parkinsonien, sinon l'espoir d'une guérison, au moins une amélioration réelle de ses douloureux symptômes.

Conclusions

I. — L'ancienneté de la médication Belladonnée et la multiplicité de ses applications thérapeutiques n'ont pas toujours été des arguments suffisants pour donner à ce médicament la faveur persistante du praticien.

II. — L'action médicamenteuse indéniable et souvent efficace est, en effet, contrebalancée soit par une susceptibilité spéciale du malade, interdisant l'utilisation prolongée de la Belladone, soit par une variabilité très grande dans la teneur en principes actifs de la plante.

III. — L'emploi de l'atropine révèle à côté des avantages d'un dosage exact, les méfaits d'une forte toxicité.

IV. La méthode de STOLL, dite de protection, a permis d'isoler les alcaloïdes de la Belladone à l'état pur.

Le principe actif de la plante est l'Hyosciamine lévogyre et non l'atropine qui représente une racémisation d'Hyosciamine droite et gauche. A côté de l'Hyos-

ciamine lévogyre on trouve de la scopolamine, acide chrysotropique, choline, asparagine et quelques alcaloïdes accessoires.

V. — La Belladone totale ou Bellafoleine, renferme ces alcaloïdes à l'état pur et exactement dosés.

VI. — Les alcaloïdes totaux de la Belladone, de toxicité égale à celle de l'atropine, présentent l'avantage d'une activité double permettant l'emploi de doses éloignées du chiffre toxique.

VII. — Administrée avec des résultats intéressants dans la toux émétisante des tuberculeux, l'asthme, les affections gastriques douloureuses, la Belladone a donné de nombreux succès en Neurologie dans l'épilepsie, la dystonie post-encéphalique, les états parkinsoniens.

VIII. — L'étude des alcaloïdes totaux de la Belladone dans les états Parkinsoniens nous a conduit aux conclusions suivantes :

Une action clinique très nette s'exerçant sur le tremblement et supérieure dans ces effets particuliers à celle des autres médications, la rigidité étant nettement moins influencée.

IX. — Une étude parallèle de la thérapeutique des états Parkinsoniens par la Belladone totale et par l'Hyoscine montre l'action prépondérante de la première sur le tremblement et de la seconde sur l'amélioration de la rigidité.

Certaines formes cliniques de la maladie bénéficient cependant de l'association Bellafoleine-Hyoscine,

X. — Les formes pharmaceutiques à doses à administrer par 24 heures, sont les suivantes :

a) Ampoules renfermant 1/2 milligramme. De une à deux ampoules en injections hypodermiques et par jour.

b) Solution à 1 pour 2.000 XX gouttes. 10 à 20 par jour.

c) Comprimés dosés à 1/4 de milligramme. De 2 à 4 par jour.

XI. — L'action thérapeutique n'apparaît nettement qu'après un traitement de plusieurs jours. L'amélioration est maintenue en continuant l'administration de la Belladone totale à doses moindres, surtout chez les malades âgés.

XII. — Dans aucun cas, la médication par la Belladone totale, n'a donné d'accidents toxiques.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, PIC.
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 8 Novembre 1926

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ALDERTON. — Toxic dose of Belladonna. *Brit. J. Lond.*, 1886, p. 202.
- ALQUIER. — Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. *Thèse de Paris*, 1903.
- ANDRÉ. — Sur la teneur en alcaloïdes des divers extraits de Belladone. *Journal de Pharmacie chimique*, Paris, 1909, 65, XXX.
- ANDRÉ THOMAS. — Traitement de la maladie de Parkinson. *La Clinique*, Paris, 1906, p. 790-792.
- AUD'HOUI Victor. — Traité de Thérapeutique et de Matière médicale.
- AUGER et Maurice RENAUD. — Evolution des syndromes parkinsoniens. *Presse Médicale*, 27 mai 1925.
- BARBIER. — Deux cas d'intoxication par l'atropine. Bordeaux, 1910. In-8, 36 p. N° 68.
- BEAUSITE et GORIS. — A propos du dosage de l'extrait de Belladone. *Bull. de Sc. de Pharm.*, Paris, 1919, XXVI, 153-59.
- BEAUSITE. — Etude sur la teneur alcaloïdique de la Belladone cultivée.
- BECO et LUCIEN. — Action de l'atropine et de la pilocarpine sur la diurèse.
- BOUCHARDAT, STUART, COOPER. — Recherches physiologiques et thérapeutiques sur l'atropine. *C. Médical de Paris*, 1848, p. 951.
- BERNARD Claude. — Action toxique de l'atropine. *Société de Biologie*. Comptes rendus, p. 7.

- BRÜNING. — Muskel tonus der Quergestreiftenmuskulatur über vegetatives Nervensystem. *Klin. Woch.*, 4 Jahr., n° 16.
- CECONI Angelo. — Distonie post-encéphalitique. *Minerva Médica*, 1925, n° 13.
- CAZIN. — Monographie de la Belladone, p. 53, 1856.
- DE BOER. — *Zeitsch. f. Biolog.*, 1915, T. LXV.
- DANIELOPOLU. — Recherches sur le tonus des muscles volontaires. *Revue neurologique*, 1922.
- DOYON et KASEFF. — Action comparée de l'atropine, pilocarpine, hyosciamine. *Journal de physiologie et de médecine générale*, 1904, p. 753.
- DELIOUX. — Action de la Belladone, in *Bull. de Thérapeutique*, 1867.
- DUJARDIN-BAUMETZ. — Dictionnaire de Thérapeutique : Belladone.
- FRANCK. — Innervation parasympathique des muscles striés. *Zeitschr. f. experim. Méd.*, 1921.
- FRASER. — *Journal of anatomy and physiology*, 1869. T. 5, p. 357-369.
- GOTTLIEB. — *Zentrabl. f. Physiologie*, 12, n° 9, 1908.
- GORIS et DELNARD. — Etude sur l'influence des radiations solaires sur la culture de la Belladone et la formation des alcaloïdes dans les feuilles. *Bull. Société pharm.*, 1922, 39-49.
- GORIS COSTY. — Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone. *Bulle. Société Pharmacie*. Paris,
- GORIS et MASCRE. — *Bull. des Sciences pharmac.*, 12 décemb. 1925.
- GUILLAUME. — Vagotonie, Sympathicotonie, Neurotonie.
- HALL Arthur. — *British Méd. Journal*, 1926.
- HARVIER. — Cours de thérapeutique. Paris, 1923.
- JOANNIN. — Les remèdes galéniques. Fasc. III.
- LARSONNEAU. — Recherches sur les alcaloïdes volatils des feuilles de Belladone. Lecherel, éditeur.
- LEMATTE. — Recherches sur les alcaloïdes de la famille de Solanée. *Mémoires de l'Académie des Sciences*, 1865.

- LAUDER BRUNTON. — Matière médicale végétale, p. 1108.
- LEWIN. — *Deutsche Medical Wochenschrift*, 1894, p. 257.
- LEMAÏ et JALOUSTRE. — *Bull. de l'Académie de Médecine*, séance du 15 juillet 1925.
- LOFFLER. — Sur une préparation de Belladone à posologie constante. *Sond. ans de Schweitz Méd. Woch.*, 1924, n° 29, *Schweitz. Méd. Woch.*, 1923.
- MEURIOT. — *Thèse* sur la Belladone, Paris, 1868.
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*.
- MARCHAND. — *Traitement de l'épilepsie par l'association médicamenteuse, Gardénal et alcaloïdes totaux de la Belladone*.
- MARSAL. — *Thèse* de Nancy, 1925.
- NIGOU-FOUSSAL. — *Traitement de l'asthme par la Belladone totale*, 30 avril 1925. *Gazette des Hôpitaux*.
- PIC et BONNAMOUR. — *Phytothérapie*, 1923, Baillière, édit.
- POUCHET. — *Leçons de Pharmacologie et de matière médicale*. — *La Semaine médicale*, 1822.
- PETTE H. — Weiterer Beitrag zum Verlauf und zur prognose der encéphalite epidémica. *Medizinnische Klin.*, 8 janvier 1922.
- POLLOCK. — Relation of the sympathetic Nervensystem to muscle tonus arch. of neurol., and psychiatry, févr. 1925.
- RADOVICI et NICOLESCO. — L'action de l'atropine sur les m^{vs} involontaires de l'encéphalite épidémique. *La Presse Médicale*, janvier 1921, n° 9, 29 avril 1925.
- REYS. — *Encéphalite épidémique*. Maloine, de Paris, 1922.
- ROTHLIN. — Contribution expérimentale à la médication par la Belladone. *Sond. aux. der Schweiz. Méd. Wochensch.*, 1924, n° 58.
- *Pflug. arch. fd. ges. Physiology des menschenges. Thiers*. Bd. 206. Hefte. 4433, 1924. *Schweiz. Méd. Woch.*, 1924, n° 48. *Apothekerzeitung*, 1924.
- RABUTEAU. — *Union Médicale*, 1873, T. XV, p. 1006, 1010.
- SIEGFRIED. — *Schweiz Apoth. Zeitung*, 1923, n° 13.
- STOLL. — *Schweiz. Apoth. Zeitung*, 1925.

- SOULIER. — *Thérapeutique*, page 547, T. I.
SCHMIDT. — *Thér. Monatch.*, p. 408, 1890.
SICULUS. — (Histoire) *Botanico Médica Belladona Diatribe*,
in-8, 1724.
TIFFENEAU. — *Soc. thérap. Bull.*, 45, XXVI, p. 144.
TOULOUSE et MARCHAND. — *Presse Médicale*, 1922, p. 565, 568.
— *Ann. Méd. Psycholog.*, Paris, 1922, p. 436-441.
TROUSSEAU-PIDOUX. — *Traité de thérapeutique*, 1^{er} volume.
VANDERMANDE. — *Journal (Historique)*, Paris, 1754.
VIBERT. — *Précis de toxicologie chimique et médico-légale*.
VULPIAN. — *Maladies du Système Nerveux*, 29^e leçon.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	9
Chapitre Premier. — La Belladone. Son histoire	13
Chapitre II — Etude chimique des alcaloïdes totaux de la Belladone. Méthode de protection des alcaloïdes de Stoll.....	17
Chapitre III. — Action comparée de l'Atropine et des alcaloïdes totaux de la Belladone sur le vague	23
Chapitre IV. — Toxicité de l'Atropine et de la Bel- ladone	29
Chapitre V. — Toxicité comparée des alcaloïdes totaux de la Belladone et de l'Atropine	31
Chapitre VI. — Belladone totale et diurèse.....	37
Chapitre VII. — Etude clinique. Historique du trai- tement de la maladie de Parkinson	47
Chapitre VIII. — De l'emploi des solanées en géné- ral et de la Belladone en particulier dans le trai- tement de la maladie de Parkinson.....	53
Chapitre IX. — Les alcaloïdes totaux de la Bella- done dans les états parkinsoniens.	59
Chapitre X. — Etude clinique comparative des alca- loïdes totaux de la Belladone et de l'Hyoscine... ..	87
Conclusions.....	91
Bibliographie.....	95
